





INAUGURAL-DISSERTATION  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der  
Naturwissenschaftlich - Mathematischen  
Gesamtfakultät  
der Ruprecht - Karls - Universität  
Heidelberg

vorgelegt von  
Dipl.-Phys. Achim Bankamp  
aus Arnsberg

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Juni 2002



**Entwicklung von hochauflösenden T2-Messverfahren  
zur Bestimmung von dreidimensionalen  
Dosisverteilungen mit Hilfe der MR-Gel-Dosimetrie  
und deren Anwendung in der Strahlentherapie**

Gutachter: Prof. Dr. Josef Bille  
Prof. Dr. Lothar R. Schad



## **Entwicklung von hochauflösenden T2-Messverfahren zur Bestimmung von dreidimensionalen Dosisverteilungen mit Hilfe der MR-Gel-Dosimetrie und deren Anwendung in der Strahlentherapie.**

In der modernen Strahlentherapie werden komplexe Dosisverteilungen erzeugt, deren dreidimensionale Verifikation ein wichtiger Bestandteil der Qualitätskontrolle ist. Die Dosimetrie mit Polymergelen beruht auf der Messung der Spin-Spin-Relaxationsrate  $R_2$ . Das Ziel dieser Arbeit war die Weiterentwicklung und Optimierung geeigneter Messtechniken zur exakten Bestimmung von  $R_2$  am Magnetresonanztomographen (MRT). Es wurden Sequenzen basierend auf Turbo-Spin-Echo- (TSE) und Turbo-Gradienten-Spin-Echo-Techniken (TGSE) mit der Standard-Technik der Gel-Dosimetrie (Carr-Purcell-Meiboom-Gill, (CPMG)) verglichen. Mit einer modifizierten TSE-Sequenz konnte bei einer räumlichen Auflösung von  $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$  die Messzeit um einen Faktor 7 gegenüber CPMG auf 5:29 Min. reduziert werden. Mit TGSE wurde die Messzeit auf 7:41 Min. verkürzt. Die Signal-zu-Rausch-Verhältnisse lagen bei 110 (CPMG), 102 (TSE) und 100 (TGSE). Es konnten Dosisfehler von 4,0% (CPMG), 2,6% (TSE) und 3,8% (TGSE) erreicht und bei einer Repetitionszeit von 4 Sekunden 16 (CPMG), 6 (TSE) und 8 (TGSE) Schichten aufgenommen werden. Hochauflösende Messungen ( $0,5 \times 0,5 \text{ mm}^2$  in-plane) mit TGSE-Sequenzen ergaben Dosisfehler von 7,0% (15:24 Min. Messzeit,  $\text{SNR}=37$ , 7 Schichten). Die typischen Bragg-Peaks der experimentellen Schwerionentherapie konnten identifiziert werden, allerdings wich die MR-gemessene Dosis im Peak von der geplanten um bis zu 15% ab. In bordotierten, mit Neutronen bestrahlten Gelen konnte nach Normierung keine zusätzliche Dosis durch eine Bor-Neutronen-Einfang-Reaktion gemessen werden. Mit einem modernen Photonen-Therapieverfahren, das heutzutage eine Standardtherapie in der Onkologie darstellt, wurden dagegen gute Ergebnisse erzielt. Eine berechnete Dosisverteilung der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) konnte mit der MR-Gel-Dosimetrie in guter Übereinstimmung verifiziert werden, so dass die Polymergel-Dosimetrie für Photonenbestrahlung als vielversprechende Alternative zu konventionellen Dosimetern in der Strahlentherapie angesehen werden kann.

## **Development of high resolution T2-measurement techniques for the determination of three-dimensional dose distributions by means of MR gel dosimetry and their application in radiotherapy.**

The three-dimensional verification of complex dose distributions is an important component of quality assurance in modern radiotherapy. Dosimetry with polymer gels is based on the measurement of the spin-spin relaxation rate  $R_2$ . In this work, suitable measurement techniques for the exact determination of  $R_2$  with magnetic resonance imaging were advanced and optimized. Different pulse sequences based on Turbo Spin Echo (TSE) and Turbo Gradient Spin Echo (TGSE) techniques were compared to the standard technique of gel dosimetry (Carr-Purcell-Meiboom-Gill, CPMG). With a modified TSE sequence the acquisition time could be decreased by a factor of 7 over CPMG resulting in an acquisition time of 5:29 min with a spatial resolution of  $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$ . With TGSE the acquisition time was reduced to 7:41 min. The signal-to-noise-ratios (SNR) were 110 (CPMG), 102 (TSE) and 100 (TGSE). The relative dose errors were determined to be 4.0% (CPMG), 2.6% (TSE) and 3.8% (TGSE). With a given repetition time of 4s, 16 slices could be sampled with CPMG. TSE and TGSE yielded 6 and 8 slices, respectively. The dose errors of high-resolution measurements with TGSE ( $0.5 \times 0.5 \text{ mm}^2$  in-plane) rose to 7,0% (15:24min acquisition time,  $\text{SNR}=37$ , 7 slices). The typical Bragg-peaks of the experimental heavy ion therapy could be identified. However, the MR measured dose in the peaks differed from the planned dose by up to 15%. In gels doped with Boron and irradiated with neutrons, no additional dose from a Boron-neutron-capture-reaction was measured after scaling. In contrast, the gel dosimetry yielded good results with photon radiotherapy, representing the standard technique of modern oncology. The verification of a treatment plan of Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) with MR gel dosimetry yielded high conformity with the planned distribution. Therefore, polymer gel dosimetry is a promising alternative to conventional dosimeters for photon irradiation in radiotherapy.





*Für meine Eltern.*



*„Alles ist auf eine fatale Weise so oder anders.“*

(Janosch, Schäbels Frau)



<b>KAPITEL 1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>KAPITEL 2</b>	<b>GRUNDLAGEN</b>	<b>5</b>
<b>2.1</b>	<b>Physik der Kernspinresonanz</b>	<b>5</b>
2.1.1	Spinformalismus und magnetisches Moment	5
2.1.2	Magnetisches Moment im äußeren Magnetfeld	6
2.1.3	Hochfrequenzanregung	7
2.1.4	Bloch-Gleichungen	8
2.1.5	Spin- und Gradientenechos	12
<b>2.2</b>	<b>MR-Bildgebung</b>	<b>14</b>
2.2.1	Schichtselektion	15
2.2.2	Phasenkodierung	16
2.2.3	Frequenzkodierung	16
2.2.4	Dreidimensionale Datensätze	17
2.2.5	k-Raum Formalismus	17
2.2.6	Räumliche Auflösung und Signal-zu-Rausch-Verhältnis	18
<b>2.3</b>	<b>Dosimetrie von Photonen, Schwerionen und Neutronen</b>	<b>19</b>
2.3.1	Direkt ionisierende Strahlung	20
2.3.2	Indirekt ionisierende Strahlung	20
<b>2.4</b>	<b>Polymergel-Dosimetrie</b>	<b>23</b>
2.4.1	Chemische Zusammensetzung	23
2.4.2	Strahlenchemische Grundlagen	24
<b>KAPITEL 3</b>	<b>MATERIALIEN UND METHODEN</b>	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>Bildgebungstechniken mit T2-Wichtung</b>	<b>29</b>
3.1.1	Signalgleichung	29
3.1.2	Carr-Purcell-Meiboom-Gill	30
3.1.3	Turbo-Spin-Echo	32
3.1.4	Turbo-Gradienten-Spin-Echo	33
3.1.5	Phasenkorrektur	34
3.1.6	Pulswinkelfehler	35
3.1.7	Berechnung von R2-Karten	35
<b>3.2</b>	<b>Relaxometrie von Polymergelen</b>	<b>37</b>
3.2.1	Spin-Relaxation in heterogenem Spin-System	37
3.2.2	Relaxometrie von Polymergel-Dosimetern	38
<b>3.3</b>	<b>Bestrahlung der Gele</b>	<b>42</b>
3.3.1	Photonenbestrahlung	42
3.3.2	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie	44
3.3.3	Schwerionenbestrahlung	45
3.3.4	Bor-Neutronen-Einfang-Therapie	46
<b>KAPITEL 4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>49</b>
<b>4.1</b>	<b>Sequenzentwicklung</b>	<b>49</b>
4.1.1	Carr-Purcell-Meiboom-Gill	50
4.1.2	Turbo-Spin-Echo	52
4.1.3	Turbo-Gradienten-Spin-Echo	57
4.1.4	Spoilergradienten	59
4.1.5	HF-Anregung	59

<b>4.2</b>	<b>Messungen am Präzisionsphantom</b>	<b>61</b>
4.2.1	Messprotokoll	61
4.2.2	Bildartefakte und Auflösung von Strukturen	62
4.2.3	Signal-zu-Rausch-Verhältnis	65
4.2.4	Bestimmung von T2	67
4.2.5	Akquisitionszeit und $N_{slc}$	74
<b>4.3</b>	<b>Auswerteverfahren</b>	<b>77</b>
4.3.1	Prinzip der Dosimetrie mit Polymergelen	77
4.3.2	Berechnung der R2-Karten	77
4.3.3	Bestimmung der R2(D)-Abhängigkeit	78
4.3.4	Fitmethoden	80
4.3.5	Berechnung des Dosisfehlers $\Delta D$	82
<b>4.4</b>	<b>Sequenztest am Gel-Dosimeter</b>	<b>83</b>
4.4.1	Messprotokoll	83
4.4.2	Dosis-R2-Kalibration mit ausgewählten Sequenzen	84
4.4.3	Übersicht über die Dosisfehler aller Sequenzen	91
<b>4.5</b>	<b>Gelherstellung</b>	<b>95</b>
4.5.1	Mischparameter	95
4.5.2	Messprotokolle	96
4.5.3	Reproduzierbarkeit und Stabilität	96
4.5.4	Variation der Monomeranteile	98
4.5.5	Diffusion von Sauerstoff	99
<b>4.6</b>	<b>Anwendungen der Gel-Dosimetrie</b>	<b>100</b>
4.6.1	Photonenbestrahlung: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie	100
4.6.2	Schwerionenbestrahlung	103
4.6.3	Bor-Neutronen-Einfang-Therapie	107
<b>KAPITEL 5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>111</b>
<b>KAPITEL 6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>125</b>
<b>ANHANG A</b>	<b>HERSTELLUNG VON POLYACRYLAMIDGELEN</b>	<b>127</b>
<b>ANHANG B</b>	<b>SIEMENS PRIMUS LINEARBESCHLEUNIGER</b>	<b>130</b>
<b>ANHANG C</b>	<b>TECHNISCHE DATEN DES MAGNETOM VISION MR-TOMOGRAPHEN</b>	<b>132</b>
<b>ANHANG D</b>	<b>ABKÜRZUNGEN</b>	<b>134</b>
<b>ANHANG E</b>	<b>DOSISFEHLER DES SIGMOIDEN FITS</b>	<b>136</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>		<b>137</b>
<b>DANKSAGUNG</b>		<b>145</b>







# Kapitel 1 Einleitung

Die Dosimetrie ionisierender Strahlung ist ein wesentlicher Bestandteil der Therapie von Krebserkrankungen. Die optimale Anpassung der zu applizierenden Dosisverteilung an das Zielvolumen bei gleichzeitiger Schonung des umgebenden Gewebes ist die Voraussetzung einer erfolgreichen Behandlung. Für die Bestrahlung werden immer komplexere Dosisverteilungen berechnet, die mit Hilfe moderner Bestrahlungstechniken wie der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) übertragen werden. Bei der klinischen Implementierung muss gewährleistet werden, dass die komplexen Hardwareeinstellungen der Bestrahlungsanlage tatsächlich präzise ausgeführt werden, und dass die während der Behandlung übertragene Dosis mit der berechneten Dosisverteilung übereinstimmt. Dabei können mehrere Faktoren, wie nicht berücksichtigte Streubeiträge oder maschinenbedingte Verschiebungen, zu einer Abweichung der geplanten von der tatsächlich applizierten Dosis führen. Es ist daher notwendig, vor der Behandlung des Patienten die berechnete Dosisverteilung zu verifizieren.

Die Anforderungen der konformalen Strahlentherapie an die einzusetzenden Dosimeter sind hoch. Die Dosen sollten mit einer hohen räumlichen Auflösung ( $\sim 1$  mm) dreidimensional und isotrop mit einer Genauigkeit von unter 5 % detektierbar sein, um auch komplexe Dosisverteilungen verifizieren zu können. Da die konformale Strahlentherapie in der Regel dynamische Bestrahlungen mit Bewegungen von Patienten und/oder der Strahlenquelle vorsieht, müssen einzelne Dosisbeiträge aufintegriert werden. Dreidimensionale Dosimetrie mit konventionellen Techniken wie Filmdosimetern oder Ionisationskammern ist schon bei einfachen Feldern sehr aufwendig. Das hohe räumliche Auflösungsvermögen von Filmdosimetern ist auf zwei Dimensionen beschränkt, so dass erst durch Kombination mehrerer Messungen, etwa in Form von parallel angeordneten Filmen, die dritte Dimension abgedeckt werden kann. Mit Ionisationskammern ist nur eine quasi-dreidimensionale Detektion durch Ansteuerung einzelner Punkte im Raum oder durch eine Kombination mehrerer Kammern erreichbar, da pro Messvorgang nur eine Dimension gemessen wird. Zudem sind sie während der Bestrahlung nicht frei bewegbar, was dazu führt, dass lediglich Punktmessungen durchgeführt werden können.

Eine vielversprechende Alternative zu den herkömmlichen Dosimetern in der Strahlentherapie bietet die Gel-Dosimetrie, bei der ein strahlensensitives Präparat in einer Gelatinematrix eingebettet ist. Die

Idee geht zurück auf einen Ansatz von H.L. Andrews im Jahr 1957 [And57]. Dort wurde ein Dosimeter vorgestellt, das als strahlensensitives Reagenz Chloralhydrat ( $Cl_3CCH(OH)_2$ ) verwendet, welches bei Bestrahlung unter anderem zu HCl dissoziiert. Dessen Gehalt kann über eine Messung der elektrischen Leitfähigkeit oder des pH-Wertes quantifiziert werden. Als Maß für die absorbierte Dosis wurde in [And57] der elektrische Widerstand definiert, der über eine nach der Bestrahlung in das Gel eingebrachte Elektrode zu messen war, verbunden mit einer unumgänglichen Beschädigung des Dosimeters.

Eine Methode zur zerstörungsfreien Gel-Dosimetrie wurde 1984 von J.C. Gore [Gor84] vorgeschlagen. In der für diese Dosimeter verwendeten Fricke-Lösung [Fri27] werden durch ionisierende Strahlung  $Fe^{2+}$ - zu  $Fe^{3+}$ -Ionen oxidiert, wodurch sich die magnetischen Momente der Metallionen ändern. Die veränderte magnetische Umgebung wirkt sich auf die Relaxationszeiten der Wasserstoffkerne aus, so dass eine Messung mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) Informationen über die Dosis liefert. Ein gravierender Nachteil der Fricke-Gele liegt in der starken Diffusion der Fe-Ionen durch die Gelatinematrix, so dass die Dosisverteilung mit der Zeit verschmiert und Ortsinformationen verloren gehen ([Ols92], [Bal94]).

Wegen des Diffusionsproblems der Fricke-Gele wurden alternative Gelsysteme untersucht, in denen Monomere die Rolle der aktiven Komponenten übernehmen. Die Bestrahlung dieser Dosimeter führt zu Polymerisationsreaktionen und Vernetzungen der Monomere. Diese Entwicklung basiert auf einer Arbeit von F.E. Hoecker [Hoe58], der 1958 ein Monomer-/Polymer-Gel vorstellte, in dem eine Polymerisationsreaktion bei Bestrahlung mit 250 kV Röntgenstrahlung oder  $^{60}Co$ -Photonen beobachtet werden konnte. Dieses Dosimeter erlaubte jedoch noch keine quantitative Detektion von Dosisverteilungen. M. Maryanski beschrieb 1993 eine Rezeptur zur Herstellung eines diffusionsunempfindlichen Monomergel-Dosimeters [Mar93], in dem Dosisverteilungen über Monate nach der Bestrahlung erhalten bleiben.

Diese Monomergele polymerisieren unter Bestrahlung, wobei der Grad der Polymerisation abhängig von der Dosis ist. Durch die Gelatinematrix der Gele werden die Polymerkomplexe so gebunden, dass die Dosisverteilung im Dosimeter raumfest gespeichert wird. Der Polymerisationsgrad und damit die applizierte Dosis kann mit Hilfe der MRT bestimmt werden, da die Polymerisationen die magnetische Umgebung der Wasserstoffkerne und dadurch deren Relaxationseigenschaften verändern. Man findet zwischen der Dosis  $D$  und der mittels der MRT messbaren Spin-Spin-Relaxationsrate  $R_2$  einen linearen Zusammenhang. Dieser erlaubt es, bei bekannter Dosis- $R_2$ -Kalibration Dosisverteilungen mit hoher Genauigkeit und räumlicher Auflösung zu detektieren.

Die Genauigkeit der Gel-Dosimetrie kann in zweierlei Hinsicht beeinflusst werden. Zunächst spielt die chemische Zusammensetzung des Gels eine wesentliche Rolle für den Fehler der Dosisbestimmung. Der in [May00] am DKFZ aufgebaute Laborplatz zur Herstellung von Polyacrylamidgelen (PAG, [Bal98]) wurde daher im Rahmen dieser Arbeit weiter ausgebaut und die Mischprozedur verbessert, um die Gele mit reproduzierbaren Eigenschaften produzieren zu können.

Bei gleichbleibender Zusammensetzung hat auch die eingesetzte Messtechnik am MR-Tomographen einen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse der Verifikationsmessung. Da das Maß für die Dosis die Spin-Spin-Relaxationsrate  $R_2$  ist, werden in der MR-Gel-Dosimetrie Sequenzen eingesetzt, die  $T_2$ -gewichtete Bilder liefern. Die bisherige Standardsequenz ist eine Carr-Purcell-Meiboom-Gill-Technik (CPMG, [Car54], [Mei58]), die zwar gute Ergebnisse liefert, aber eine sehr lange Messzeit in Anspruch nimmt. Vor dem Hintergrund eines klinischen Einsatzes der Gel-Dosimetrie und der im Allgemeinen beschränkten Verfügbarkeit der MR-Tomographie ist dies ein wesentlicher Nachteil dieser

Technik. Es wurden daher in dieser Arbeit alternative Messtechniken mit der Anforderung entwickelt, dass einerseits die Genauigkeit der Dosisverifikation die Anforderungen der konformalen Strahlentherapie erfüllt, und andererseits die Messzeit gegenüber derjenigen der CPMG-Sequenz reduziert wird. Es konnte gezeigt werden, dass mit Turbo-Spin-Echo- [Hen86] und Turbo-Gradienten-Spin-Echo-Sequenzen [Osh91] eine Verkürzung der Messzeit um bis zu einen Faktor 7 bei einem gleichzeitig leicht verbesserten Dosisfehler realisiert werden kann.

Alternativ zur Standardbestrahlung mit Photonen werden experimentelle Therapieverfahren mit Schwerionen oder Neutronen verfolgt. Schwerionen bieten den Vorteil, dass die Dosis im Wesentlichen im Bragg-Peak konzentriert bleibt, während im umliegenden Gewebe nur eine reduzierte Wirkung auftritt. Dadurch kann die Dosis mit hoher räumlicher Präzision appliziert werden. Da die Polymergele in unterschiedlicher Weise auf Photonen- und Schwerionenbestrahlung reagieren, sollte in einer Studie die Dosisantwort kommerzieller BANG-Gele auf Bestrahlung mit  $^{12}\text{C}^{6+}$ -Ionen und Photonen an der Gesellschaft für Schwerionenforschung untersucht werden. In der Bor-Neutronen-Einfang-Therapie werden Tumorzellen selektiv mit  $^{10}\text{B}$ -Atomen angereichert. Bei Bestrahlung mit Neutronen wird eine Einfangreaktion  $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$  ausgelöst, bei der kurzreichweitige  $\alpha$ -Teilchen erzeugt werden. Da die Neutronen nur einen sehr kleinen Wirkungsquerschnitt für die Reaktion mit Gewebe haben, werden nur die Tumorzellen durch die  $\alpha$ -Teilchen geschädigt. In einer Voruntersuchung wurde getestet, ob mit den Mitteln der MR-Gel-Dosimetrie eine zusätzliche Dosis durch die Einfangreaktion gemessen werden kann.



# Kapitel 2 Grundlagen

## 2.1 Physik der Kernspinresonanz

Für die klinische Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie (MRT) werden überwiegend die Kerne der Wasserstoffatome detektiert. Prinzipiell kämen für diesen Zweck alle Teilchen mit ungerader Nukleonenzahl und dem damit verbundenem von Null verschiedenen Kernspin in Frage, jedoch besteht für Wasserstoffkerne aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften und ihrer großen Häufigkeit in menschlichem Gewebe die größte Sensitivität. Im Folgenden werden die physikalischen Grundlagen der MRT kurz vorgestellt. Für eine eingehendere Behandlung der Theorie sei auf Standardwerke wie [Abr94] und [Sli90] verwiesen.

### 2.1.1 Spinformalismus und magnetisches Moment

Wasserstoffkerne besitzen wegen der ungeraden Nukleonenzahl einen nicht verschwindenden Kernspin, der über einen Drehimpulsoperator  $\vec{S} = (S_x, S_y, S_z)$  beschrieben wird. In Analogie zum quantenmechanischen Drehimpulsoperator gelten die Vertauschungsrelationen und Eigenwertgleichungen mit der Spinquantenzahl  $s = 1/2$  und der Magnetquantenzahl  $m_s = \pm 1/2$ :

$$[S_i; S_j] = i\hbar S_k \quad (i, j, k \text{ zyklisch}) \quad \Rightarrow \quad [S^2; S_k] = 0 \quad (2.1)$$

$$S^2 |s, m_s\rangle = \hbar^2 s \cdot (s+1) |s, m_s\rangle \quad , \quad S_z |s, m_s\rangle = \hbar m_s |s, m_s\rangle \quad (2.2)$$

Die Komponenten  $S_i = (\hbar/2) \cdot \sigma_i$  werden durch die Pauli-Matrizen ausgedrückt:

$$\sigma_x = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad \sigma_y = \begin{pmatrix} 0 & -i \\ i & 0 \end{pmatrix}, \quad \sigma_z = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \quad (2.3)$$

Über das für jede Kernart charakteristische gyromagnetische Verhältnis  $\gamma$  ist der Kernspin mit einem magnetischen Moment  $\vec{\mu}$  verbunden (mit Elektronenladung  $e_0$ , Protonenmasse  $m_p$  und Landé-Faktor bzw. gyromagnetischer Faktor  $g_N$ ):

$$\vec{\mu} = (g_N \cdot \frac{e_0}{2m_p}) \cdot \vec{S} = \gamma \cdot \vec{S} \quad (2.4)$$

Im ungestörten Zustand sind die magnetischen Momente einer Probe statistisch in alle Raumrichtungen verteilt.

## 2.1.2 Magnetisches Moment im äußeren Magnetfeld

Beim Anlegen eines externen Magnetfeldes richten sich Spins mit  $s = \frac{1}{2}$  parallel oder anti-parallel zu den Feldlinien aus. Der Hamiltonoperator  $\hat{H}$  für einen Spin im Magnetfeld  $\vec{B}$  kann geschrieben werden als:

$$\hat{H} = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} = -\gamma \cdot \vec{S} \cdot \vec{B} \quad (2.5)$$

Wenn  $\Psi_+$  bzw.  $\Psi_-$  die möglichen Zustände des Protons mit  $m_s = +\frac{1}{2}$  und  $m_s = -\frac{1}{2}$  kennzeichnen, ergibt sich für die Schrödingergleichung:

$$i\hbar \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \Psi_+(t) \\ \Psi_-(t) \end{pmatrix} = \hat{H} \begin{pmatrix} \Psi_+(t) \\ \Psi_-(t) \end{pmatrix} = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} \begin{pmatrix} \Psi_+(t) \\ \Psi_-(t) \end{pmatrix} \quad (2.6)$$

Mit einem in z-Richtung orientierten Magnetfeld  $\vec{B} = B_0 \cdot \vec{e}_z$  und unter Beachtung der Eigenwertgleichungen ergibt sich die Lösung der Schrödingergleichung:

$$\begin{pmatrix} \Psi_+(t) \\ \Psi_-(t) \end{pmatrix} = \exp\left(-\frac{i}{\hbar} \hat{H} t\right) \begin{pmatrix} \Psi_+(0) \\ \Psi_-(0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \exp\left(+\frac{i}{\hbar} \left(\frac{\hbar\omega_L}{2}\right) t\right) \cdot \Psi_+(0) \\ \exp\left(-\frac{i}{\hbar} \left(\frac{\hbar\omega_L}{2}\right) t\right) \cdot \Psi_-(0) \end{pmatrix} \quad (2.7)$$

Dabei ist  $\omega_L = \gamma \cdot B_0$  die Larmorfrequenz. Es ergeben sich die Energieeigenwerte (Zeemann-Niveaus) der Zustände  $\Psi_+$  und  $\Psi_-$  und deren Energiedifferenz, die direkt proportional zum angelegten Magnetfeld ist:

$$E_+ = -\frac{\hbar\omega_L}{2}, \quad E_- = +\frac{\hbar\omega_L}{2} \Rightarrow \Delta E = \hbar\omega_L \quad (2.8)$$

Die Larmorfrequenz lässt sich interpretieren als die Frequenz eines elektromagnetischen Feldes, mit dessen Hilfe Übergänge zwischen  $\Psi_+$  und  $\Psi_-$  induziert werden. Die Besetzung der Zustände im thermodynamischen Gleichgewicht bei einer Temperatur  $T$  kann für ein System von Spin- $\frac{1}{2}$ -Teilchen im Magnetfeld über die Wahrscheinlichkeitsdichtematrix  $\rho$ , welche auf der Boltzmann-Verteilung beruht, beschrieben werden:

$$\rho = \frac{1}{\exp\left(-\frac{\hbar\omega_L}{2k_B T}\right) + \exp\left(+\frac{\hbar\omega_L}{2k_B T}\right)} \cdot \begin{pmatrix} \exp\left(-\frac{\hbar\omega_L}{2k_B T}\right) & 0 \\ 0 & \exp\left(+\frac{\hbar\omega_L}{2k_B T}\right) \end{pmatrix} \quad (2.9)$$

Die Erwartungswerte der Spinkomponenten  $S_i$  lassen sich aus der Spur des Ausdrucks  $\rho \cdot S_i$  berechnen:

$$\langle S_x \rangle = \langle S_y \rangle = 0 \quad , \quad \langle S_z \rangle = \frac{\hbar}{2} \cdot \tanh\left(-\frac{\hbar\omega_L}{2k_B T}\right) \quad (2.10)$$

Die Messgröße der MRT ist die makroskopische Magnetisierung, die sich als Summe der magnetischen Momente  $\bar{\mu}_i$  in einem Volumen  $V$  mit  $N$  Spins ausdrücken lässt:

$$\bar{M} = \sum_{i=1}^N \frac{\bar{\mu}_i}{V} = \sum_{i=1}^N \frac{\gamma \cdot \langle \bar{S}_i \rangle}{V} \quad (2.11)$$

Da die transversalen Komponenten verschwinden, ist die Magnetisierung parallel zum Magnetfeld ausgerichtet. Der Betrag  $M_0$  wird aus dem Erwartungswert der z-Komponente des Spins berechnet:

$$M_0 = \langle M_z \rangle = \frac{N}{V} \cdot \frac{\gamma \hbar}{2} \cdot \tanh\left(-\frac{\hbar\omega_L}{2k_B T}\right) \quad (2.12)$$

Unter der Voraussetzung  $\Delta E \ll k_B T$  (Hochtemperaturnäherung) kann dies bis zur linearen Ordnung entwickelt werden, und es bleibt der Ausdruck für die makroskopische Magnetisierung im Magnetfeld  $\vec{B} = B_0 \cdot \vec{e}_z$ :

$$M_0 \approx \frac{N}{V} \cdot \frac{\gamma \hbar}{2} \cdot \left(-\frac{\hbar\omega_L}{2k_B T}\right) = \frac{N}{V} \cdot \frac{\gamma^2 \hbar^2}{4k_B T} \cdot B_0 \quad (2.13)$$

Die zeitliche Entwicklung des Vektors  $\vec{M}$  lässt sich quantenmechanisch über den Kommutator der Magnetisierung und des Hamiltonoperators bestimmen:

$$\frac{d\vec{M}(t)}{dt} = -\frac{i}{\hbar} [\vec{M}; \hat{H}] \Rightarrow \frac{d\vec{M}(t)}{dt} = \gamma \cdot \vec{M}(t) \times \vec{B} \quad (2.14)$$

Diese Bewegungsgleichung entspricht der klassischen Kreiselgleichung. Die Magnetisierung präzediert demnach für ein Magnetfeld  $\vec{B} = B_0 \cdot \vec{e}_z$  um die z-Richtung des Feldes. Die Präzessionsfrequenz ist durch die Larmorfrequenz  $\omega_L = \gamma \cdot B_0$  gegeben, die für ein Magnetfeld von 1,5 T für Protonen 63,4 MHz beträgt.

### 2.1.3 Hochfrequenzanregung

Durch die Einstrahlung eines elektromagnetischen Hochfrequenzfeldes  $\vec{B}_1(t)$  der Frequenz  $\omega_{HF} = \omega_L$  senkrecht zum statischen Grundfeld  $\vec{B}_0 = B_0 \cdot \vec{e}_z$  lässt sich die Magnetisierung aus dem thermodynamischen Gleichgewichtszustand auslenken. Analog zum statischen Fall in Gleichung (2.14) ergibt sich die Bewegungsgleichung für die Magnetisierung:

$$\vec{B}_1(t) = B_1 \cdot (\cos(\omega_{HF}t), \sin(\omega_{HF}t), 0) \Rightarrow \frac{d\vec{M}(t)}{dt} = \gamma \cdot \vec{M}(t) \times (B_0 \cdot \vec{e}_z + \vec{B}_1(t)) \quad (2.15)$$

Durch die Transformation in ein mit der Frequenz  $\omega_{rot} = \omega_{HF}$  um die  $z = z'$ -Achse rotierendes Bezugssystem  $K'$  lässt sich die Zeitabhängigkeit des  $B_1$ -Feldes eliminieren. Das zeitliche Verhalten der Magnetisierung in  $K'$  lässt sich mit einem effektiven Magnetfeld  $\vec{B}_{eff}$  beschreiben:

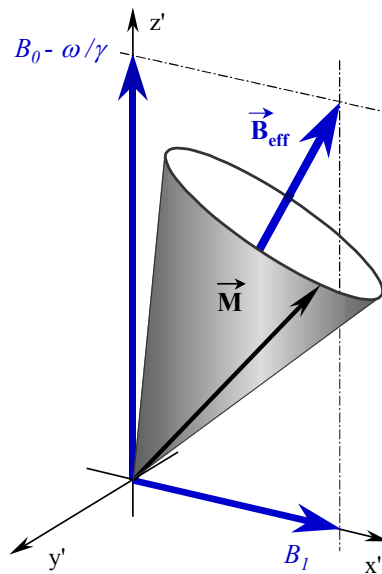
$$\vec{B}_{eff} = (B_1, 0, B_0 - \omega_{HF} / \gamma) \quad , \quad \frac{d\vec{M}(t)}{dt} = \gamma \cdot \vec{M}(t) \times \vec{B}_{eff} \quad (2.16)$$

In Analogie zum statischen Feld, bei dem die Magnetisierung um die Feldrichtung präzediert, beobachtet man im rotierenden Koordinatensystem eine Präzession der Magnetisierung um die Richtung

des effektiven Magnetfeldes mit der Frequenz  $\gamma \cdot B_{\text{eff}}$ . Im Resonanzfall mit  $B_0 = \omega_{\text{HF}} / \gamma$  reduziert sich das effektive Feld auf seine  $x'$ -Komponente, so dass die Magnetisierung durch eine Einstrahlung des  $B_1$ -Feldes über eine Zeit  $T_B$  um die  $y'$ -Achse gedreht wird (Abb. 2.1). Zur Beschreibung des dabei auftretenden Winkels zwischen der  $z'$ -Achse und der Magnetisierung wird der Flipwinkel  $\alpha$  definiert:

$$\alpha = \gamma \cdot \int_0^{T_B} B_1(t) dt \quad (2.17)$$

Durch eine Drehung um einen Winkel  $\alpha$  entsteht eine Transversalkomponente der Magnetisierung, die in einer senkrecht zum Grundfeld  $B_0$  orientierten Antenne das in einem MR-Experiment zu messende Signal induziert. Eine Einstrahlung eines solchen  $B_1$ -Feldes wird in späteren Kapiteln je nach Flipwinkel auch als HF-, Anregungs- oder Inversionspuls bezeichnet.



**Abbildung 2.1:** Die Magnetisierung  $M$  präzediert im rotierenden Koordinatensystem um die Richtung des effektiven Magnetfeldes  $B_{\text{eff}}$ , das sich aus der Amplitude des Hochfrequenzfeldes  $B_1$  und dem Grundfeld  $B_0$  zusammensetzt.

## 2.1.4 Bloch-Gleichungen

Nach Gleichung (2.14) präzediert die Magnetisierung nach dem Abschalten des  $B_1$ -Feldes konstant unter dem Winkel  $\alpha$  um das Grundfeld. In einem MR-Experiment werden jedoch Relaxationsprozesse der longitudinalen und der transversalen Komponenten der Magnetisierung detektiert, die auf Wechselwirkungen der Spins untereinander und mit der magnetischen Umgebung zurückzuführen sind. Die Magnetisierung kehrt dabei in ihre Gleichgewichtslage parallel zum statischen  $B_0$ -Feld zurück. Für die longitudinale Komponente wird eine Regeneration mit einer Zeitkonstanten  $T_1$  beobachtet, wobei die zeitliche Änderung von  $M_z$  proportional zur Abweichung vom Gleichgewichtswert ist. Die transversale Komponente zerfällt dagegen mit einer zeitlichen Änderung  $dM_{\perp}/dt$ , die proportional zum ihrem momentanen Betrag ist und durch eine Zeitkonstante  $T_2$  beschreiben wird.

Dieses Verhalten wurde phänomenologisch von F. Bloch [Blo46] durch die Erweiterung von Gleichung (2.14) durch Relaxationsterme erfasst:



$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma \cdot (\vec{M} \times \vec{B})_x - \frac{M_x}{T_2} \quad (2.18)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = \gamma \cdot (\vec{M} \times \vec{B})_y - \frac{M_y}{T_2} \quad (2.19)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \gamma \cdot (\vec{M} \times \vec{B})_z + \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (2.20)$$

### 2.1.4.1 Relaxationsprozesse

Die von F. Bloch eingeführten Relaxationsprozesse sind zurückzuführen auf fluktuierende Magnetfelder  $\vec{B}_f$  aufgrund von thermischen Bewegungen. Die Fluktuationen haben zur Folge, dass jeder Kern einem zusätzlichen Magnetfeld ausgesetzt ist. Die spektrale Zerlegung des Störfeldes liefert unter anderem Komponenten mit der Larmorfrequenz des jeweiligen Kernortes. Die senkrecht zum Grundfeld orientierte Komponente induziert Übergänge zwischen den Zeemann-Niveaus des Kerns. Die damit verbundene Umbesetzung der Zustände führt zu einer Wiederherstellung der Longitudinalmagnetisierung im Gleichgewicht. Bei diesem durch die T1-Relaxationszeit beschriebenen Prozess wird Energie vom Gitter, das die Gesamtheit der umgebenden magnetischen Momente repräsentiert, auf das Spinsystem übertragen, weswegen er als ‘Spin-Gitter-Relaxation’ bezeichnet wird.

Zusätzlich stören die Übergänge die Phasenkohärenz des Spinsystems, wodurch auch eine Beeinflussung der Transversalmagnetisierung und damit der ‘Spin-Spin-Relaxationszeit’ T2 bewirkt wird. Ein Ensemble von phasenkohärenten Spinpaketen bildet die makroskopische Magnetisierung  $M_\perp$ . Eine Störung des lokalen Magnetfeldes wird durch die zum Grundfeld parallele Komponente von  $\vec{B}_f$  bewirkt. Dies führt zu einer lokalen Variation der Larmorfrequenz, die zur Folge hat, dass die Phasenkohärenz eines Spinpaketes verloren geht und das Signal irreversibel mit der Zeitkonstanten T2 abfällt. Da hierbei keine Übergänge zwischen den Zeemann-Niveaus induziert werden, gibt es keinen Einfluss auf T1.

In der Realität ist das statische Grundfeld nicht vollständig homogen. Die durch das variierende Magnetfeld erzeugten unterschiedlichen Resonanzfrequenzen bewirken wie bei der Spin-Spin-Relaxation eine Dephasierung und damit einen Signalzerfall. Beschreibt man die Inhomogenität des Grundfeldes mit  $\Delta B$ , so ergibt sich ein Ausdruck für die effektive transversale Relaxationszeit T2\*:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \cdot \Delta B \quad (2.21)$$

Insgesamt lassen sich die Relaxationszeiten nach folgendem Schema einordnen:

$$T_2^* \leq T_2 \leq T_1 \quad (2.22)$$

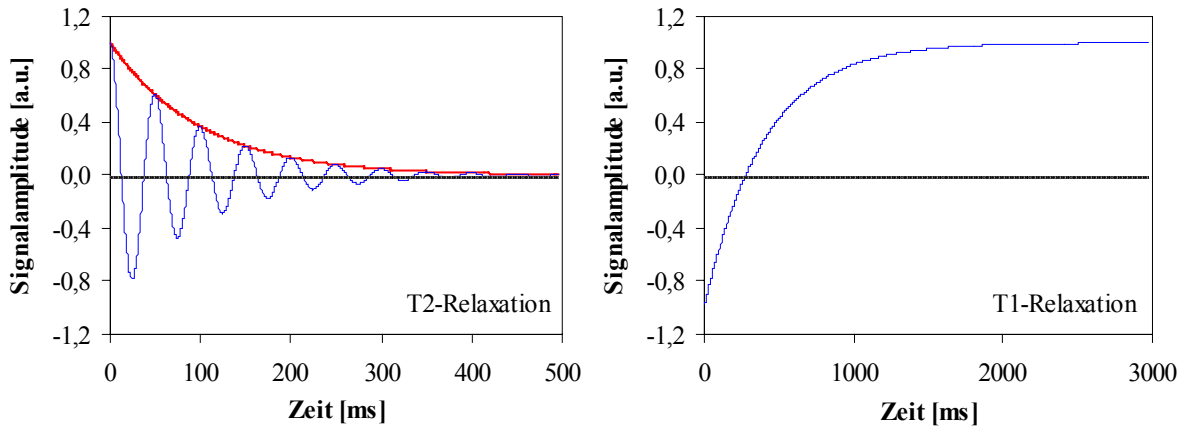
### 2.1.4.2 Freie Relaxation

Für ein statisches, homogenes Magnetfeld in z-Richtung ergeben sich Lösungen der Bloch-Gleichungen für die longitudinale z-Komponente  $M_z$  und die transversale Magnetisierung  $M_\perp = M_x + i M_y$ . Dabei sind  $M_x(0)$  und  $M_y(0)$  die Komponenten der Magnetisierung zu Beginn des Relaxationsprozesses,  $M_0$  die Gleichgewichtsmagnetisierung und  $\Delta\omega = \omega_{\text{rot}} - \omega_L$ :

$$M_{\perp}(t) = M_{\perp}(0) \cdot \exp\left(i\Delta\omega t - \frac{t}{T_2}\right) \quad (2.23)$$

$$M_z(t) = M_0 - (M_0 - M_z(0)) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) \quad (2.24)$$

Abbildung 2.2 a) / b) zeigt das zeitliche Verhalten der beiden Komponenten, das auch als freie Relaxation bezeichnet wird. Die transversale Magnetisierung zerfällt exponentiell mit der Zeitkonstanten  $T_2$ . Im Laborsystem ist dem exponentiellen Zerfall eine Oszillation mit einer Frequenz  $\Delta\omega$  überlagert. Die Longitudinalmagnetisierung nimmt exponentiell mit der Zeitkonstanten  $T_1$  bis auf den Gleichgewichtswert  $M_0$  zu.



**Abbildung 2.2:** T1- und T2-Relaxationsprozesse, basierend auf Gleichung (2.23) und (2.24).

### 2.1.4.3 Wirkung von Zusatzfeldern

Zusätzlich zum Grundfeld  $\vec{B}_0$  werden in der Magnetresonanztomographie zur Ortskodierung Gradientenfelder  $\vec{G}$  eingesetzt. Diese Felder sind räumlich konstant und parallel zum Grundfeld in z-Richtung orientiert:

$$\vec{G} = \left( \frac{\partial B_z}{\partial x}, \frac{\partial B_z}{\partial y}, \frac{\partial B_z}{\partial z} \right) \quad (2.25)$$

Die Feldstärke wird daher ortsabhängig und lässt sich über  $\vec{B}(\vec{r}, t) = \vec{B}_0 + (\vec{G} \cdot \vec{r})\vec{e}_z$  berechnen. Die Lösungen der Bloch-Gleichungen lassen sich am einfachsten im mit der Larmorfrequenz rotierenden Koordinatensystem  $K'$  ableiten. Es gilt dann mit dem Gradientenfeld  $\vec{G}$  und einem Hochfrequenzfeld  $\vec{B}_1$  in Richtung der  $x'$ -Achse:

$$\frac{dM_{x'}}{dt} = \gamma \cdot \vec{G}(t) \vec{r} M_{y'} - \frac{M_{x'}}{T_2} \quad (2.26)$$

$$\frac{dM_{y'}}{dt} = -\gamma \cdot \vec{G}(t) \vec{r} M_{x'} - \frac{M_{y'}}{T_2} + \gamma \cdot B_1 M_z \quad (2.27)$$

$$\frac{dM_{z'}}{dt} = \gamma \cdot B_1 M_{y'} + \frac{M_0 - M_{z'}}{T_1} \quad (2.28)$$

Am Beispiel von zwei Grenzfällen mit unterschiedlichen Feldern können Lösungen dieser Gleichungen demonstriert werden.

### Hochfrequenzfeld:

Bei Vernachlässigung des Gradientenfeldes ergibt sich die Lösung für die Einstrahlung eines reinen Hochfrequenzfeldes mit  $\omega_1 = \gamma \cdot B_1$ :

$$M_{x'}(t) = M_{x'}(0) \quad (2.29)$$

$$M_{y'}(t) = M_{y'}(0) \cdot \cos(\omega_1 t) + M_{z'}(0) \cdot \sin(\omega_1 t) \quad (2.30)$$

$$M_{z'}(t) = -M_{y'}(0) \cdot \sin(\omega_1 t) + M_{z'}(0) \cdot \cos(\omega_1 t) \quad (2.31)$$

Diese Lösung entspricht einer Rotation um die  $x'$ -Achse um einen Winkel  $\alpha = \omega_1 \cdot t$ .

### Gradientenfeld:

In diesem Fall werden die Beiträge mit einer  $B_1$ -Komponente ignoriert, und es ergeben sich Lösungen der Form:

$$M_{\perp}(t) = M_{\perp}(0) \cdot \exp\left(i\phi(\vec{r}, t) - \frac{t}{T_2}\right) \quad (2.32)$$

$$M_{z'}(t) = M_0 - (M_0 - M_{z'}(0)) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) \quad (2.33)$$

Dabei tritt eine Phase  $\phi(\vec{r}, t)$  auf, die vom Ort  $\vec{r}$  und dem Gradienten  $\vec{G}$  abhängt:

$$\phi(\vec{r}, t) = \gamma \cdot \int_0^t \vec{r}(t) \cdot \vec{G}(t) dt + \phi(0) \quad (2.34)$$

Bei konstantem Gradienten wird demnach mit einem Gradientenfeld in Abhängigkeit vom Ort eine Frequenz  $\omega = \gamma \vec{r} \vec{G}$  aufgeprägt, mit der die Magnetisierung  $M_{\perp}$  um die  $z'$ -Achse rotiert. Dies wird in der Magnetresonanztomographie zur Ortskodierung genutzt.

Unter der Annahme ortsfester Spins kann die Phase ausgedrückt werden durch

$$\phi(\vec{r}, t) = \vec{k}(t) \cdot \vec{r} + \phi(0) \quad , \quad \vec{k}(t) = \gamma \cdot \int_0^t \vec{G}(t) dt \quad (2.35)$$

Dies lässt sich bei zeitlich konstantem Gradientenfeld weiter vereinfachen:

$$\vec{k} = \gamma \cdot \vec{G} \cdot \tau \quad , \quad \phi(\vec{r}) = \vec{k} \cdot \vec{r} + \phi(0) \quad (2.36)$$

### Gradienten- und Hochfrequenzfeld:

Für den Fall der Kombination eines Gradientenfeldes und eines zeitgleich geschalteten Hochfrequenzfeldes ist keine exakte analytische Lösung der Bloch-Gleichungen möglich. Lediglich für den Sonderfall kleiner Flipwinkel kann unter der Annahme, dass die  $z$ -Komponente der Magnetisierung konstant bleibt, eine Näherungslösung gefunden werden. Für ein Gradientenfeld  $\vec{G} = G \cdot \vec{e}_z$  ergibt sich für die Transversalmagnetisierung mit der Einstrahldauer  $\tau_{\text{HF}}$  des HF-Feldes:

$$M_{\perp} = i \gamma M_0 \exp(-i \gamma G z \tau_{\text{HF}}) \cdot \int_0^{\tau_{\text{HF}}} B_1(t) \cdot \exp(i \gamma G z t) dt \quad (2.37)$$

Die Transversalmagnetisierung ist demnach die Fouriertransformierte der Einhüllenden des Hochfrequenzpulses. Im Regelfall ist ein rechteckiges Schichtprofil das zu erreichende Optimum. Die Fouriertransformierte eines Rechteckprofils ist eine *sinc*-Funktion, weswegen für die Hüllkurve der HF-Pulses häufig folgende Form gewählt wird, wenn eine Schicht der Dicke  $d$  angeregt werden soll:

$$B_1(t) = B_1(0) \cdot \frac{\sin(\gamma G d (t - \tau_{HF}/2))}{\gamma G d (t - \tau_{HF}/2)} \quad (2.38)$$

### 2.1.5 Spin- und Gradientenechos

Technisch bedingte Inhomogenitäten des Magnetfeldes und Suszeptibilitätssprünge des abzubildenden Objekts bewirken, dass die Transversalmagnetisierung nach einer Anregung exponentiell mit einer Zeitkonstanten  $T_2^*$  zerfällt. Die Einführung der Spinecho-Technik durch E.L. Hahn [Hah50] reduziert diese störenden Einflüsse. Der schnelle Signalzerfall nach einer  $90^\circ$ -Anregung ist zurückzuführen auf die in einem zeitlichen Intervall  $\tau$  zunehmende Dephasierung  $\Delta\phi(\tau) = \Delta\omega_L \cdot \tau$  der Spins aufgrund unterschiedlicher Larmorfrequenzen:

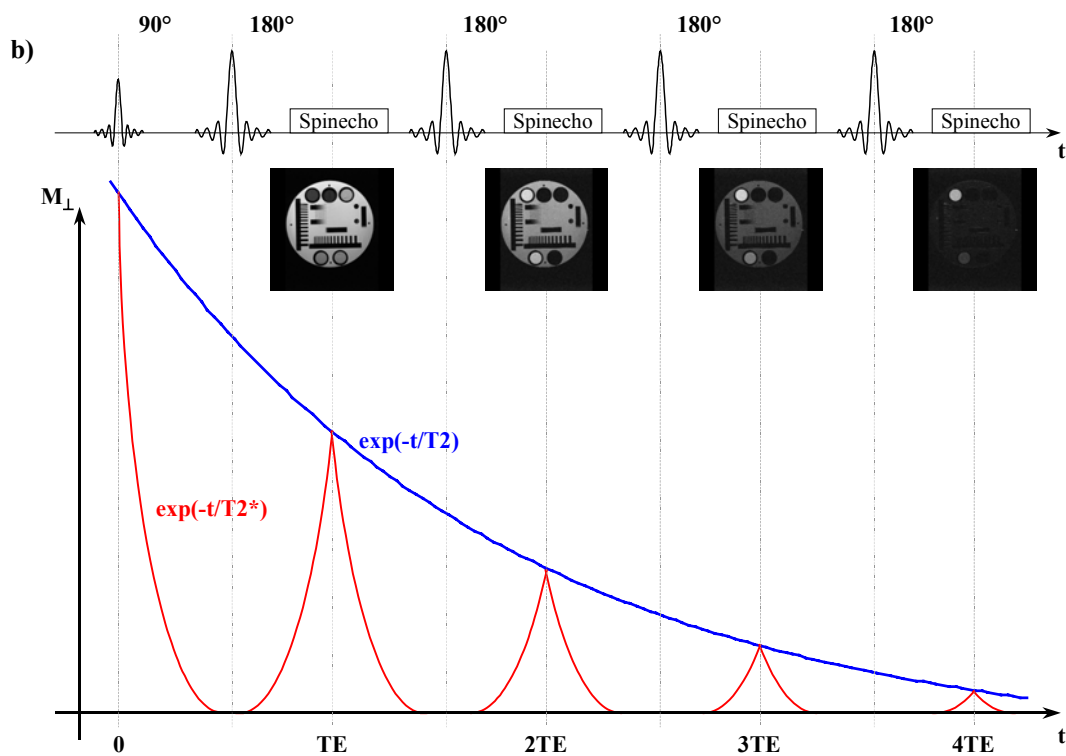
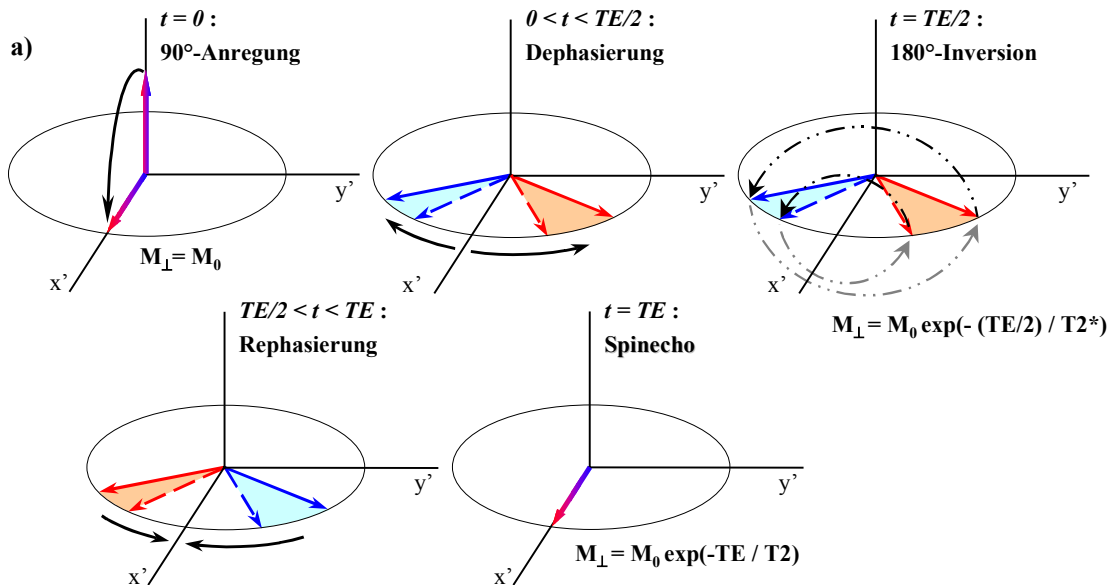
In einem Zeitintervall  $TE/2$  nach der  $90^\circ$ -Anregung bildet sich zwischen zwei Spins mit unterschiedlichen  $\omega_L$  eine Phasendifferenz  $\Delta\phi(TE/2) = \Delta\omega_L \cdot TE/2$  aus. Die Einstrahlung eines  $180^\circ$ -Inversionspulses zur Zeit  $TE/2$  invertiert die Phasen der Spins, so dass die Phasendifferenz unmittelbar nach dem  $180^\circ$ -Puls negativ wird:  $\Delta\phi(TE/2 + \delta) = -\Delta\omega_L \cdot TE/2$  (mit infinitesimalem  $\delta$ ). Da  $\omega_L$  durch den  $180^\circ$ -Puls nicht beeinflusst wird, ergibt sich zur Zeit  $t = TE$  eine vollständige Rephasierung der Spins:

$$\Delta\phi(TE) = -\Delta\omega_L \cdot TE/2 + \Delta\omega_L \cdot (TE - TE/2) = 0 \quad (2.39)$$

Das zur Echozeit  $TE$  auftretende Spinecho unterliegt nur dem  $T_2$ -Zerfall, Einflüsse von  $T_2^*$  sind eliminiert. Nach dem Spinecho, d.h. zur Zeit  $TE + \delta$ , beginnen die Spins analog zum Verhalten nach der  $90^\circ$ -Anregung wieder zu dephasieren. Ein weiterer  $180^\circ$ -Puls zur Zeit  $3/2 \cdot TE$  erzeugt ein zweites Spinecho zur Zeit  $2 \cdot TE$ , so dass sich verallgemeinern lässt, dass eine Folge von  $N_{180}$  äquidistanten Inversionspulsen eine Folge von  $N_{180}$  Spinechos zu Echozeiten  $i \cdot TE$  ( $i \leq N_{180}$ ) erzeugt, deren Amplitude exponentiell mit einer Zeitkonstanten  $T_2$  zerfällt.

Für die schnelle MR-Bildgebung wird eine alternative Technik zur Erzeugung von Gradientenechos eingesetzt. Bei dieser Technik wird auf die  $180^\circ$ -Pulse gänzlich verzichtet, und der Anregungspuls darf Flipwinkel  $\neq 90^\circ$  erzeugen. Durch ein Gradientenfeld wird die Transversalmagnetisierung in einer Raumrichtung gemäß Gleichung (2.34) dephasiert, so dass gilt  $\Delta\phi(t) = \gamma G_x x t$ . Ein Gradientenfeld in derselben Raumrichtung, aber mit umgekehrtem Vorzeichen hat den gegenteiligen Effekt, die Spins werden rephasiert und erzeugen bei  $\Delta\phi = 0$  ein Gradientenecho. Da die lokalen Inhomogenitäten dabei nicht kompensiert werden, unterliegt das so erzeugte Echo dem  $T_2^*$ -Zerfall.

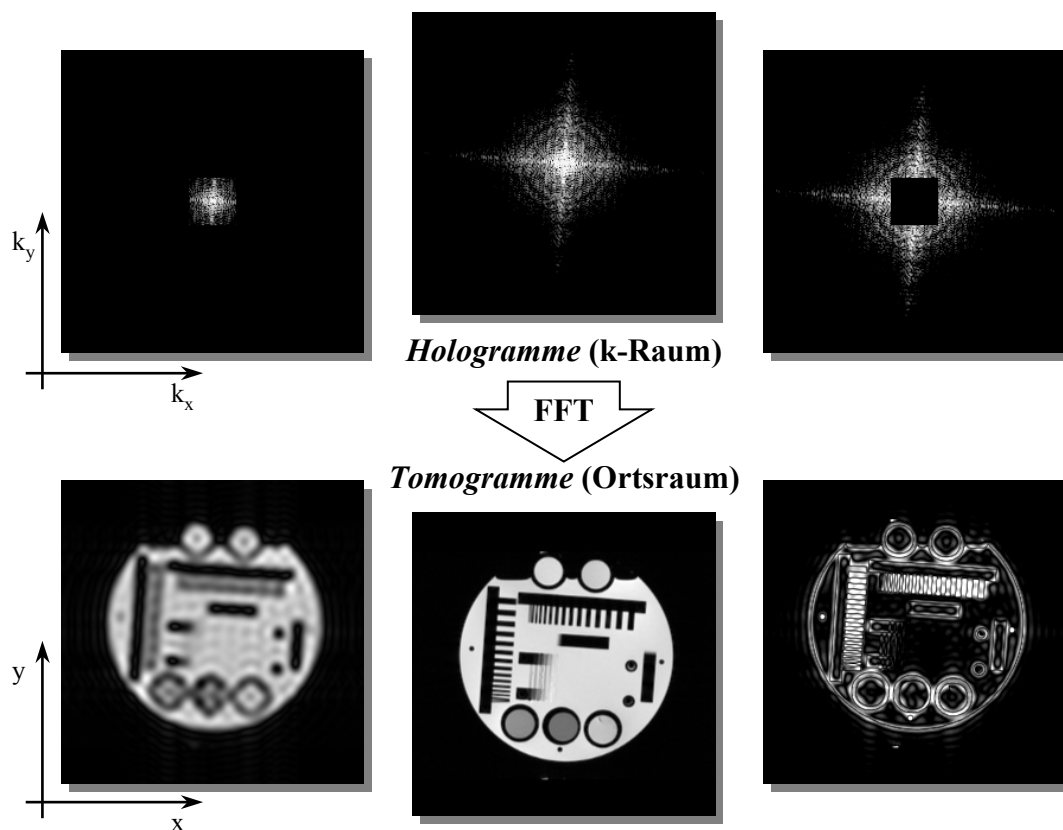
$$\gamma G_x x \tau_{\text{deph}} + \gamma \cdot \int_0^{\tau_{\text{reph}}} G_x(t) \cdot x dt \stackrel{!}{=} 0. \quad (2.40)$$



**Abbildung 2.3:** Erzeugung eines Spinechos. Die nach der 90°-Anregung gleichphasigen Spins beginnen aufgrund von Inhomogenitäten mit  $T2^*$  zu dephasieren. Zur Zeit  $TE/2$  werden durch einen 180°-HF-Puls die Phasen invertiert. Unmittelbar nach dem Puls beginnen sie zu rephasieren, bis bei  $t = TE$  keine Phasendifferenz mehr vorhanden ist und ein Signal gemessen werden kann, das gegenüber dem ursprünglichen exponentiell mit einer Zeitkonstanten  $T2$  zerfallen ist. Für Zeiten  $t > TE$  tritt wieder Dephasierung der Spins auf, welche durch einen weiteren 180°-Puls invertiert werden kann, um ein zweites Spinecho zu erzeugen usw. (siehe b). Die Abtastung des  $T2$ -Zerfalls zu unterschiedlichen Echozeiten liefert Bilder mit Kontrasten, wie sie im unteren Teil der Abbildung dargestellt sind.

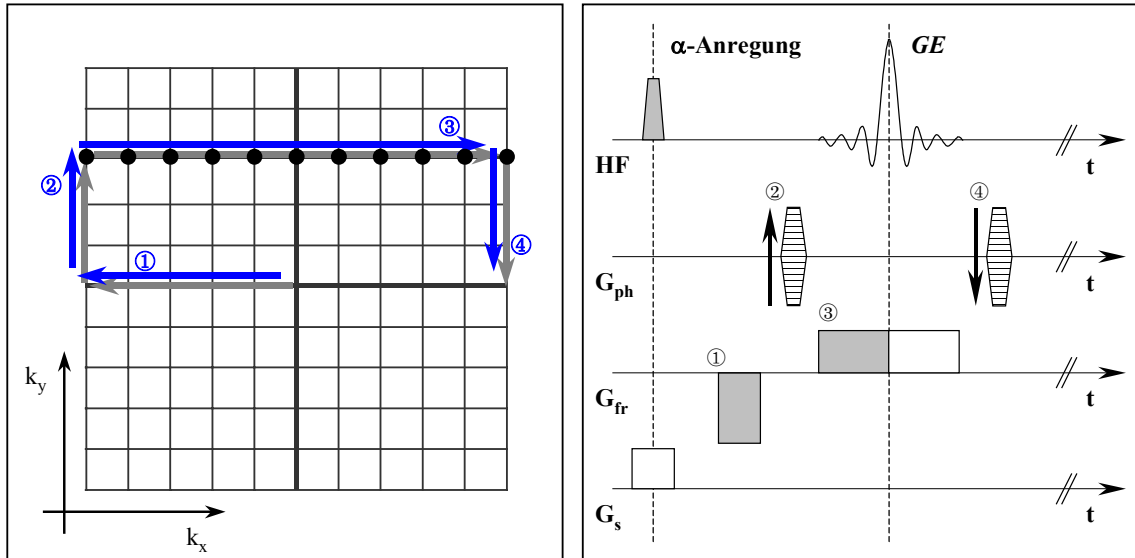
## 2.2 MR-Bildgebung

In der MR-Bildgebung werden orts aufgelöste Karten der Magnetisierung eines Objektes erstellt. Das zeitliche Verhalten der Magnetisierung unter dem Einfluss unterschiedlicher Zusatzfelder wurde in den vorhergehenden Abschnitten beschrieben. Dabei wurde gezeigt, dass durch Gradientenfelder eine Ortskodierung des Signals in Form einer ortsabhängigen Larmorfrequenz erzeugt werden kann. Das Signal ist dann der Anzahl der Kerne, die mit dieser Frequenz präzedieren, proportional und hängt von den Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  des Materials ab. Bei der von Lauterbur vorgeschlagenen Fourier-Bildgebung [Lau73], die im Folgenden erläutert wird, wird durch die Kombination der Gradientenfelder ein *Hologramm* (Abb. 2.4) des Objektes aufgenommen, dass durch Fouriertransformation in das *Tomogramm* der Magnetisierung überführt werden kann.



**Abbildung 2.4:** In der MR-Tomographie werden Hologramme von Objekten aufgenommen, die durch eine schnelle Fouriertransformation (FFT) in Tomogramme bzw. Magnetisierungskarten des Objektes überführt werden können. Wird für die Transformation nicht das gesamte Hologramm verwendet, kommt es zu Effekten wie im linken und rechten Bildteil demonstriert: Das Zentrum des Hologramms enthält Informationen über den groben Bildkontrast (links), während in den Randbereichen hochfrequente Anteile und damit die Feinstruktur und Kanteninformationen gespeichert sind (rechts). Der Bildkontrast wird daher im wesentlichen über das Zentrum des Hologramms bzw. des 'k-Raums' (Kap. 2.2.5) gesteuert.

Die Ortskodierung setzt sich aus drei Schritten zusammen: Nach der Anregung der zu messenden Schicht (*Schichtselektion*) werden über die Frequenzkodierung in (o.B.d.A.) x-Richtung und Phasenkodierung in y-Richtung die einzelnen Punkte der angeregten Schicht ausgewählt. Dazu wird die Schicht prinzipiell in Zeilen und Spalten zerlegt. Jeder Zeile wird über die Phasenkodierung eine spezifische Phase aufgeprägt, während die Spalten auf dem Wege der Frequenzkodierung gekennzeichnet werden. Die unterschiedlichen Gradientenfelder und Hochfrequenzanregungen werden in einer Bildgebungssequenz, in der die zeitliche Abfolge, die Schaltzeit und die Amplituden festgelegt werden, vereinigt (Abb. 2.5).



**Abbildung 2.5:** Der k-Raum wird durch die Wellenzahlvektoren  $k_x$  und  $k_y$  aufgespannt. Die Gradientenfolge eines Sequenzschemas schreibt den Weg durch den k-Raum vor. Die Dephasierung ① entspricht der Bewegung vom k-Raum-Zentrum nach (o.B.d.A.) links, mit dem Phasenkodiergradienten ② wird eine Zeile in  $k_y$ -Richtung ausgewählt. Während der folgenden Aufnahme des Gradientenechos  $GE$  wird der k-Raum von links nach rechts durchlaufen, was durch den Auslesegradienten ③ realisiert wird. Da bei der Erzeugung von Spinechos dieselbe Gradientenfolge verwendet wird, treten Spinechos nie alleine auf, sondern fallen stets mit Gradientenechos zusammen. Zwischen zwei  $\alpha$ -Anregungen vergeht die sog. Repetitionszeit  $TR$ .

### 2.2.1 Schichtselektion

Bei der Anregung einer aufzunehmenden Schicht ist zu unterscheiden zwischen nicht-selektiver und selektiver Anregung. Im zweiten Fall wird ausgenutzt, dass durch ein Gradientenfeld die Larmorfrequenz ortsabhängig wird. Für den Fall, dass das Gradientenfeld in z-Richtung mit  $\partial B_z / \partial z = G_s$  wirkt, ergibt sich für  $\omega_L$ :

$$\omega_L(z) = \gamma \cdot (B_0 + G_s \cdot z) \quad (2.41)$$

Zeitgleich mit dem Gradientenfeld wird bei der schichtselektiven Anregung ein breitbandiger Hochfrequenzpuls der Frequenz  $\omega_{HF} = \omega_L(z_0)$  und der Bandbreite  $\pm \Delta\omega_{HF}$  geschaltet. Dadurch wird eine Schicht der Dicke  $d$  angeregt, deren Zentrum in z-Richtung bei  $z_0$  liegt:

$$z_0 = \frac{\omega_L - \gamma \cdot B_0}{\gamma G_s} \quad , \quad d = \frac{2 \cdot \Delta\omega_{HF}}{\gamma G_s} \quad (2.42)$$

Um eine rechteckige Schicht anzuregen, wird als Einhüllende des HF-Pulses häufig eine sinc-Funktion gewählt (Kap. 2.1.4.3). Da in der Realität der *sinc*-Puls nur für eine endliche Zeit eingestrahlt werden kann, sind die Profile der Schichten nicht optimal rechteckig. Es kommt daher auch außerhalb der angestrebten Schichtdicke von  $\pm d/2$  zu Anregungen, wodurch bei der Messung mehrerer Schichten die benachbarten Schichten gestört werden.

Bei nicht-selektiver Anregung wird auf das Gradientenfeld verzichtet, und es werden alle Spins und damit die gesamte makroskopische Magnetisierung der Probe um den Flipwinkel  $\alpha$  gedreht.

### 2.2.2 Phasenkodierung

Zwischen der HF-Anregung und der Datenauslese wird ein Gradientenfeld  $G_{ph}$  in (o.B.d.A.) y-Richtung geschaltet, wodurch die Frequenz  $\omega_L(y) = \gamma \cdot (B_0 + G_{ph} \cdot y)$  ortsabhängig wird. Der Anteil  $\omega(y) = \gamma \cdot G_{ph} \cdot y$  verursacht eine Phase  $\phi_y$ , die von der Amplitude des Gradienten und der Schaltzeit  $T_{ph}$  abhängt und proportional zur y-Position ist. Bei über die Schaltzeit konstantem Gradienten gilt:

$$\phi_y = \int_0^{T_{ph}} \omega(t) dt = \gamma \cdot G_{ph} \cdot y \cdot T_{ph} = k_y \cdot y \quad (2.43)$$

$$\text{mit } k_y = \gamma \cdot \int_0^{T_{ph}} G_{ph}(t) dt = \gamma \cdot G_{ph} \cdot T_{ph} \quad (2.44)$$

Hierbei wurde die Wellenzahl  $k_y$  verwendet, die eine der Koordinaten des in Kapitel 2.2.5 einzuführenden k-Raums ist. Die Transversalmagnetisierung  $M_{\perp}$  kann damit bei Vernachlässigung der Relaxation geschrieben werden als

$$M_{\perp}(\vec{r}, t) = |M_{\perp}(\vec{r}, t)| \cdot \exp(i\phi_y) = |M_{\perp}(\vec{r}, t)| \cdot \exp(ik_y y). \quad (2.45)$$

Die Phase kann demnach durch Variation von  $G_{ph}$  und/oder  $T_{ph}$  beliebig gewählt werden. In der Regel geschieht dies dadurch, dass  $G_{ph}$  äquidistante Werte zwischen einem Maximalwert  $G_{max}$  und einem minimalen Gradienten  $G_{min} = -G_{max}$  annimmt.

### 2.2.3 Frequenzkodierung

Die Frequenzkodierung arbeitet nach demselben Prinzip wie die Phasenkodierung. Ein Gradientenfeld in x-Richtung bewirkt die Ortsabhängigkeit der Frequenz  $\omega(x) = \gamma \cdot G_{fr} \cdot x$ , die Phase berechnet sich wie in Gleichung (2.43):

$$\phi_x = \int_0^{t_{acq}} \omega(t) dt = \gamma \cdot G_{fr} \cdot x \cdot t_{acq} = k_x \cdot x \quad (2.46)$$

$$\text{mit } k_x = \gamma \cdot \int_0^{t_{acq}} G_{fr}(t) dt = \gamma \cdot G_{fr} \cdot t_{acq} \quad (2.47)$$

Die Frequenzkodierung findet während der Datenauslese dadurch statt, dass der Gradient  $G_{fr}$  kontinuierlich geschaltet bleibt und so über die Zeit  $t$  die Phase modifiziert wird. Für die Transversalmagnetisierung ergibt sich wieder:

$$M_{\perp}(\vec{r}, t) = |M_{\perp}(\vec{r}, t)| \cdot \exp(i\phi_x) = |M_{\perp}(\vec{r}, t)| \cdot \exp(ik_x x) \quad (2.48)$$



### 2.2.4 Dreidimensionale Datensätze

Zur Aufnahme von Volumendatensätzen stehen zwei Methoden zur Verfügung. Bei den Mehrschichtverfahren wird jede aufzunehmende Schicht einzeln über die Schichtsektion angeregt und nach den oben beschriebenen Verfahren kodiert.

Alternativ hierzu wird bei den 3D-Akquisitionstechniken in der dritten Raumrichtung eine Phasenkodierung eingesetzt. Dazu wird zunächst das gesamte aufzunehmende Volumen angeregt. Die Auswahl einer Schicht erfolgt analog zur Auswahl einer Zeile bei der Phasenkodierung durch das Schalten eines Phasenkodiergradienten in Schichtsektionsrichtung. Der Vorteil dieses 3D-Verfahrens gegenüber den Mehrschichttechniken liegt im verbesserten Signal-zu-Rausch-Verhältnis SNR, welches proportional zur Wurzel der Anzahl der aufgenommenen Partitionen  $N_{\text{par}}$  ist. Desweiteren treten die Probleme der Beeinflussung eines Schichtprofils durch Nachbarschichten nicht auf und es kann eine isotrope Auflösung erzielt werden. Nachteilig ist, dass die gesamte Messzeit, die proportional zur Anzahl der Partitionen ist, schnell sehr groß werden kann, wodurch auch die Anfälligkeit für Fluss- und Bewegungsartefakte erhöht wird.

### 2.2.5 k-Raum Formalismus

Da das messbare Signal proportional zur Transversalmagnetisierung ist, kann zu einer Zeit  $t$  unter Beachtung der Phasenentwicklung in  $x$ - und  $y$ -Richtung ein Signal  $S(t, G_{\text{ph}})$  detektiert werden:

$$S(t, G_{\text{ph}}) = \iint_{\text{Schicht}} |M_{\perp}(\vec{r}, t)| \cdot \exp(i\gamma G_{\text{fr}} x t + i\gamma G_{\text{ph}} y \tau) dx dy \quad (2.49)$$

Mit diesem Verfahren wird nicht direkt die gesuchte Magnetisierung  $M_{\perp}$  gemessen, sondern es wird ein Hologramm des Objektes aufgezeichnet, das im durch die Wellenzahlen  $k_x$  und  $k_y$  aufgespannten  $k$ -Raum dargestellt wird (Abb. 2.4). Im zum Ortsraum reziproken  $k$ -Raum können durch die Variation der Parameter  $G_{\text{ph}}$  und  $t$  beliebige Punkte erreicht werden. In einem typischen MR-Experiment wird zunächst mit  $G_{\text{ph}}$  eine Zeile  $k_y$  ausgewählt, deren Spalten  $k_x$  während der Auslese nacheinander abgearbeitet werden (Abb. 2.5).

Gleichung (2.49) kann mit  $k_x$  und  $k_y$  aus Gleichung (2.47) und (2.44) vereinfacht werden:

$$S(k_x, k_y) = \iint_{\text{Schicht}} |M_{\perp}(\vec{r}, t_0)| \cdot \exp(ik_x x) \cdot \exp(ik_y y) dx dy \quad (2.50)$$

Demnach ist das detektierte Signal  $S(k_x, k_y)$  die Fouriertransformierte der gesuchten Magnetisierung:

$$S(x, y) = \frac{1}{(2\pi)^2} \iint_{\text{Schicht}} S(k_x, k_y) \cdot \exp(-ik_x x) \cdot \exp(-ik_y y) dk_x dk_y \quad (2.51)$$

Aus dem gemessenen Signal  $S(k_x, k_y)$  kann daher über eine Fouriertransformation das Signal im Ortsraum rekonstruiert werden.

In der Realität ist die Datenaufnahme nicht kontinuierlich. Im Experiment werden einzelne, diskrete Punkte des  $k$ -Raums ausgewählt. Gleichung (2.51) muss daher geschrieben werden als Summe über alle  $k_x$  bzw.  $k_y$ :

$$S(x, y) = \frac{1}{(2\pi)^2} \sum_{k_x} \sum_{k_y} S(k_x, k_y) \cdot \exp(-ik_x x) \cdot \exp(-ik_y y) \Delta k_x \Delta k_y \quad (2.52)$$

Die Anzahl der Datenpunkte  $N_x$  und  $N_y$  in x- und y-Richtung kann prinzipiell frei gewählt werden, doch bietet es sich an, eine Matrix aus  $N_x \times N_y = 2^i \times 2^j$  Datenpunkten mit ganzzahligen  $i, j$  als Basis zu nehmen. In diesem Fall kann zur Bildrekonstruktion der Algorithmus der schnellen Fouriertransformation verwendet werden, dessen Rechenzeit gegenüber der Standard-Fouriertransformation um einen Faktor  $N_i / \log_2(N_i)$  reduziert ist.

## 2.2.6 Räumliche Auflösung und Signal-zu-Rausch-Verhältnis

Die räumliche Auflösung  $\Delta r$  wird bestimmt durch die maximale vorkommende Wellenzahl  $k_{r,\max}$ . Nach dem Nyquist-Theorem ist  $\Delta r_{\min} = 2\pi / k_{r,\max}$  [Jäh97], so dass sich für die Phasen- und Frequenzkodierbedingungen ergeben, nach denen  $\Delta r$  von den jeweiligen Gradienten und Schaltzeiten abhängig ist.

$$\text{Phasenkodierung:} \quad k_y = \gamma \cdot G_{ph} \cdot T_{ph} \quad G_{ph} \in [-G_{\max}; +G_{\max}] \quad (2.53)$$

$$\text{Frequenzkodierung:} \quad k_x = \gamma \cdot G_{fr} \cdot t \quad t \in [0; t_{acq}] \quad (2.54)$$

Die jeweilige Auflösung  $\Delta x$  mit festem  $\tau$  bzw.  $\Delta y$  mit festem  $G_{fr}$  ergibt sich daraus zu

$$\Delta x_{\min} = \frac{2\pi}{\gamma G_{fr} t_{acq}} \quad , \quad \Delta y_{\min} = \frac{2\pi}{\gamma G_{ph,\max} T_{ph}} \quad (2.55)$$

Bei fester räumlicher Auflösung  $\Delta r$  ist daher das Produkt  $G_r \cdot T_{grad}$  festgelegt, wenn  $T_{grad}$  die Schaltzeit des Gradienten  $G_r$  bedeutet.

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) hängt von den für die jeweilige Messung gewählten Parametern ab. SNR ist proportional zur Wurzel der Kodierschritte  $N_{lin}$  in Phasenkodier- und  $N_{par}$  in 3D-Richtung. Desweiteren beeinflussen die Auslesezeit  $T_{RO}$  und die Anzahl der Mittelungen bzw. Akquisitionen  $N_{acq}$  das SNR. Bei einer räumlichen Auflösung  $\Delta x$ ,  $\Delta y$  und  $\Delta z$  ergibt sich pro Voxel ein zum folgenden Ausdruck proportionales Signal-zu-Rausch-Verhältnis:

$$\frac{SNR}{Voxel} \sim \Delta x \Delta y \Delta z \sqrt{N_{lin} \cdot N_{par} \cdot N_{acq} \cdot T_{RO}} \quad (2.56)$$

## 2.3 Dosimetrie von Photonen, Schwerionen und Neutronen

Beim Durchgang von Strahlung durch Materie kommt es zur Übertragung von Energie auf das durchquerte Material. Die Methoden der Detektion und Quantifizierung ionisierender Strahlung sind aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungen, die für unterschiedliche Strahlenarten in Materie beobachtet werden können, der jeweiligen Strahlenart anzupassen. Die Dosimetrie beschäftigt sich mit der Beschreibung der Prozesse der Energieübertragung im Absorbermaterial, mit der Definition von Dosisgrößen und mit der Festlegung entsprechender Messverfahren. Die Größe, die in späteren Kapiteln unter der Bezeichnung der 'Dosis' auftritt, ist die Energiedosis, welche durch den Quotienten  $D = dE_D / dm$  definiert ist. Dabei ist  $dE_D$  die gesamte Energie, die auf die Masse  $dm = \rho \cdot dV$  eines Volumenelementes  $dV$  mit der mittleren Dichte  $\rho$  übertragen wird. Die Energiedosis wird zurückgehend auf Louis Harold Gray (1905-1965) in der Einheit *Gray* (Gy) gemessen. Zur intensiveren Studien der Dosimetrie sei hingewiesen auf die Bücher von W. Petzold und H. Krieger [Pet88] sowie von H. Reich [Rei90] und W.R. Leo [Leo87], die die Grundlage der folgenden kurzen Erläuterungen bilden. Es soll hier gezeigt werden, aufgrund welcher Prozesse die jeweilige Strahlung ihre Energie an die Materie abgibt und in welcher Form sich dieser Energieverlust insbesondere in Tiefendosisverläufen äußert.

Für die Dosismessung lässt sich jeder chemische oder physikalische Effekt ausnutzen, der durch die ionisierende Strahlung verursacht wird. Dabei ist zu unterscheiden zwischen direkt und indirekt ionisierender Strahlung (DIN 6814, Teil 2):

- 'Direkt ionisierende Strahlung besteht aus geladenen Teilchen, die ein permanentes Gas unmittelbar durch Stoß zu ionisieren vermögen.'
- 'Indirekt ionisierende Strahlung besteht aus ungeladenen Teilchen (z.B. Neutronen) oder Photonen, die in der Lage sind, Energie auf geladene Teilchen zu übertragen, die dann ihrerseits ein permanentes Gas durch Stoß zu ionisieren vermögen.'

### Linearer Energietransfer

Der lineare Energietransfer (LET) ist ein Maß für die Energieübertragung auf ein begrenztes Volumen rund um die Teilchenbahn. Bei der Definition des LET werden Einzelprozesse mit Überträgen  $\Delta E$  vernachlässigt, die größer sind als der mittlere Energieverlust  $S \cdot \Delta x$  auf einer Strecke  $\Delta x$  bei einem linearen Bremsvermögen  $S = \Delta E / \Delta x$  des durchquerten Materials für geladene Teilchen. Für verschiedene Teilchenarten findet man in Abhängigkeit von Art und Häufigkeit der Wechselwirkungen unterschiedliche LET:

$$LET_{\Delta E \leq S \cdot \Delta x} = \left( \frac{dE}{dx} \right)_{\Delta E} \quad (2.57)$$

### 2.3.1 Direkt ionisierende Strahlung

Abgesehen von Kernprozessen können die Wechselwirkungen geladener Teilchen mit Materie in drei Gruppen unterteilt werden:

- 1) Stöße mit der Atomhülle, die zu Anregungen oder Ionisationen führen können.
- 2) Ablenkung im Feld eines Atomkerns, bei der Energie in elektromagnetische Strahlung umgesetzt wird (Bremsstrahlung). Dieser Effekt spielt bei schweren Kernen wie  $^{12}\text{C}^{6+}$  (Kap. 4.6.2) allerdings keine Rolle.
- 3) Elastische Streuung hochenergetischer geladener Teilchen am elektrischen Feld von schweren Atomkernen.

Die unterschiedlichen Wechselwirkungen haben den Verlust der kinetischen Energie des Teilchens zur Folge. Die Abnahme  $dE$  der Energie aufgrund von Coulomb-Wechselwirkungen auf einem Wegstück  $dx$  kann für ein geladenes Teilchen beschrieben werden durch die Bethe-Bloch-Gleichung:

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[ \ln \left( \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 W_{\max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 \right] \quad (2.58)$$

$r_e$ = klassischer Elektronenradius	$A$ = Massenzahl des Mediums
$N_A$ = Avogadro-Konstante	$z$ = Teilchenladung
$m_e$ = Elektronenmasse	$I$ = mittleres Ionisierungspotential
$\rho$ = Materiedichte	$W_{\max}$ = max. mögl. Energieübertrag pro Kollision
$Z$ = Ordnungszahl des Mediums	

Der typische Tiefendosisverlauf ist gekennzeichnet durch einen konstanten Energieverlust zu Beginn der Teilchenbahn. Nach einer Wegstrecke, die durch die anfängliche Teilchenenergie vorgegeben wird, steigt der Energieverlust und damit die Dosis rapide an (Abb. 2.6). Nach einem scharfen Maximum – dem ‘Bragg-Peak’ – fällt die Dosis steil bis auf nahezu Null ab. Eine hinter dem Bragg-Peak zu beobachtende Dosis ist auf Streustrahlung und Sekundärteilchen zurückzuführen.

Da die Position des Bragg-Peaks sehr genau über die Teilchenenergie vorgegeben werden kann, eignet sich die direkt ionisierende Strahlung insbesondere für die Behandlung von kleinen Tumoren. Vor und hinter dem Zielvolumen ist die Dosiseinwirkung stark reduziert, während im Tumorgewebe die maximale Dosis wirken kann. Die Schwerionenbestrahlung in der Strahlentherapie ist allerdings noch im experimentellen Stadium und wird noch nicht routinemäßig eingesetzt.

### 2.3.2 Indirekt ionisierende Strahlung

Aus der Definition der indirekt ionisierenden Strahlung lässt sich ableiten, dass sich die Auswirkungen im Endeffekt qualitativ nicht von denen der direkt ionisierenden Strahlung unterscheiden. Notwendig ist hierfür lediglich, dass durch Wechselwirkungsprozesse die Energie der Primärstrahlung zumindest teilweise auf geladene Teilchen – bei Photonenbestrahlung bevorzugt Elektronen - übertragen wird. Diese bewirken dann beim Durchlaufen der Materie die weiteren Ionisationen.

#### Photonen

Bei der Wechselwirkung von Photonen mit Materie treten in Abhängigkeit von der Energie unterschiedliche Effekte auf, die in Absorptionen (z.B. Photoeffekt) und Streuprozesse unterteilt werden können. Letztere sind weiter zu differenzieren in kohärente und inkohärente (z.B. Compton-Streuung)

Streuungen, die unter der elastischen Streuung zusammengefasst werden, sowie die inelastische Streuung, bei der ein Teil der Photonenenergie in andere Energieformen (Anregung, Wärme) überführt wird. Die unterschiedlichen Effekte haben zur Folge, dass ein Photonenbündel auf dem Weg durch die Materie Energie verliert und somit eine Dosis gemessen werden kann.

Abbildung 2.6 zeigt qualitativ den Tiefendosisverlauf für hochenergetische Photonen. Zu beobachten ist ein Anwachsen der Dosis nach dem Eintritt des Strahls in die Materie (Dosisaufbau), bevor nach einem Maximum die Dosis in erster Näherung exponentiell abfällt. Der Aufbaueffekt wird durch Sekundärelektronen bewirkt, die überwiegend aus dem Comptoneffekt stammen und sich bevorzugt in Strahlrichtung bewegen. Die Dosis und die Flussdichte der Sekundärelektronen steigen daher bis zu einer Tiefe, die von der maximalen Reichweite der Comptonelektronen abhängt (ca. 3 cm für 15MV-Photonen in Wasser). Nach dem Maximum fällt die Dosis mit größerer Tiefe aufgrund der Schwächung der primären Photonenstrahlung und der damit reduzierten Häufigkeit des Comptoneffektes wieder ab. Der Tiefenverlauf der relativen Dosis lässt durch einen Ausdruck von G. Schoknecht annähern [Sch68]:

$$D(x) \sim (1 - S_0 \cdot \exp(-S_1 x)) \cdot (1 - A_0 \cdot \exp(-A_1 x)) \cdot \exp((-\mu + b_1 \cdot \frac{F}{u}) \cdot x) \quad (2.59)$$

Die beiden ersten Terme beschreiben den Anteil der Streuphotonen bzw. den Aufbaueffekt der Elektronen und erreichen ab einer bestimmten Tiefe einen Gleichgewichtswert. Der exponentielle Term am Ende der Gleichung repräsentiert mit dem linearen Schwächungskoeffizienten  $\mu$  und dem feldabhängigen Ausdruck  $b_1 \cdot F/u$  die Abschwächung des Photonenbündels in Materie.

Eine Einschränkung der Dosis auf ein Zielvolumen ist mit Photonenbestrahlung schwierig, da das Dosismaximum relativ ausgeprägt und nur innerhalb enger Grenzen in Strahlrichtung verschiebbar ist. Die Applikation einer Dosis in einer bestimmten Tiefe impliziert, dass auch das Gewebe vor und hinter dem Zielvolumen durch eine nicht zu vernachlässigende Dosis beeinträchtigt wird. Aus diesem Grund wurden Bestrahlungsstrategien entwickelt, bei denen die Dosis portionsweise aus unterschiedlichen Richtungen und mit variierender Intensität eingebracht wird, wodurch die Dosisverteilung an das Zielvolumen angepasst wird. Eine detailliertere Beschreibung der *Intensitätsmodulierten Strahlentherapie* (IMRT) findet sich in Kapitel 3.3.2.

### Neutronen

Neutronen werden der indirekt ionisierenden Strahlung zugeordnet, da sie durch Kernreaktionen Protonen und andere Rückstoßkerne oder Kernfragmente erzeugen. Da sie ausschließlich mit den Kernen wechselwirken, nehmen sie eine Sonderstellung in der Dosimetrie ein. Die Reaktion ist abhängig von der Energie der Neutronen:

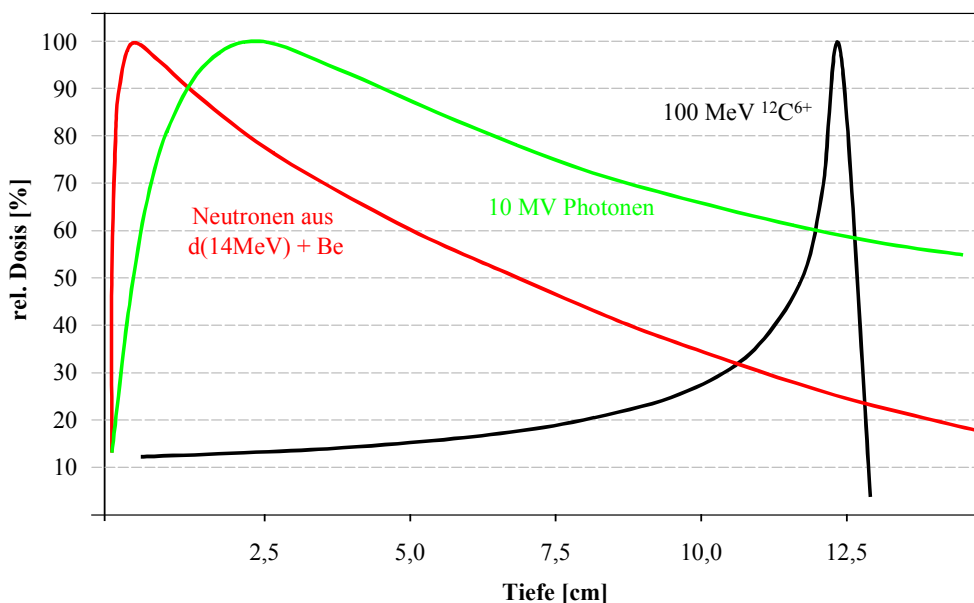
- Langsame Neutronen:  $E_n < 0,5 \text{ eV}$
- Mittelschnelle Neutronen:  $0,5 \text{ eV} \leq E_n \leq 10 \text{ keV}$
- Schnelle Neutronen:  $E_n > 10 \text{ keV}$

Es lassen sich unterschiedliche Wechselwirkungsprozesse beschreiben:

- Elastische Streuung: Kern bleibt im Grundzustand (n,n)
- Inelastische Streuung: Kern ist nach dem Stoß im angeregten Zustand (n,n<sup>\*</sup>)
- Neutroneneinfang mit Emission eines  $\gamma$ -Quants (n, $\gamma$ )
- Kernumwandlung mit Emission geladener Teilchen (n,p), (n, $\alpha$ )
- Kernspaltung

Es bildet sich bei einer solchen Kernreaktion ein komplexes Strahlungsfeld von Sekundärteilchen, das aus primären und gestreuten Neutronen, aus sekundären geladenen Teilchen und aus Photonen aus der  $\gamma$ -Emission der Kernreaktionen besteht. Der Tiefendosisverlauf weist ähnlich wie bei den Photonen einen Dosisaufbau am Anfang der Teilchenbahn auf, der aber wegen der geringeren Reichweite der erzeugten Ionen auf wenige Millimeter beschränkt bleibt.

Eine Nutzung der Neutronenstrahlung zur Therapie von Krebserkrankungen bietet die Bor-Neutronen-Einfang-Therapie (BNCT, [Loc36]), die jedoch – noch stärker als die Schwerionentherapie – experimentellen Charakter hat und nicht in der klinischen Routine auftritt. Für die Reaktion eines Neutrons mit Bor, bei der Lithium und ein  $\alpha$ -Teilchen produziert werden ( $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ ), ist der Wirkungsquerschnitt besonders hoch. In der BNCT sollen daher die zu zerstörenden Tumore mit Bor angereichert und mit Neutronen bestrahlt werden. Da der Wirkungsquerschnitt für eine Reaktion der Neutronen mit Gewebe relativ gering ist und die  $\alpha$ -Teilchen nur über eine geringe Reichweite verfügen, bleibt die Dosis im Wesentlichen auf das angereicherte Gewebe beschränkt.



**Abbildung 2.6:** Tiefendosisverläufe für Neutronen-, Photonen- und Schwerionenbestrahlung im Wasserphantom. Schwerionen zeichnen sich gegenüber der Photonen- und Neutronenbestrahlung durch den geringen Energieverlust bzw. die geringe Dosis im Eingangskanal aus, die erst am Ende der Teilchenbahn im ‘Bragg-Peak’ explodiert. Durch die Variation der Teilchenenergie lässt sich die Position des Dosismaximums in Strahlrichtung verschieben. Es kann so auch in einer tiefliegenden Region eine hohe Dosis appliziert werden, ohne das davor liegende Gewebe stark zu schädigen. Die Tiefendosisverläufe der Photonen und Neutronen dagegen weisen ein im Vergleich zu den Schwerionen schwächer ausgeprägtes Dosismaximum auf. Dieses liegt zudem am Beginn der Teilchenbahn und lässt sich nur wenig verschieben. Eine Applikation hoher Dosen in tiefliegenden Regionen geht daher mit einer Schädigung des davor und dahinter liegenden Gewebes einher.

## 2.4 Polymergel-Dosimetrie

Polymergel-Dosimeter bieten sich als Alternativverfahren zur Verifikation dreidimensionaler Dosisverteilungen in der Strahlentherapie an. Gel-Dosimeter arbeiten auf Basis von Gelatinelösungen, in denen eine räumliche Dosisverteilung 'eingefroren' werden kann. Dabei wird eine durch ionisierende Strahlung induzierte Polymerisationsreaktion akrylischer Monomere ausgenutzt, die in einem wässrigen Gel gelöst sind [Mar96]. Es werden diskrete, mikroskopische Regionen vernetzter Polymere gebildet, deren Konzentration abhängig von der applizierten Dosis ist. Die lokal begrenzten Veränderungen in der molekularen Struktur und Dynamik der Polymere beeinflussen die magnetische Umgebung der Wasserstoffkerne und damit deren Relaxationsraten. Infolgedessen kann eine Dosisverteilung mit Hilfe der MR-Tomographie visualisiert und quantitativ ausgewertet werden, wobei die räumliche Auflösung in erster Linie durch die MR-Messtechnik beschränkt wird.

Im Folgenden werden einige Eigenschaften der Polymergel-Dosimeter sowie die Polymerisationsmechanismen bei Bestrahlung erläutert. Grundlegende Betrachtungen zur Relaxometrie in Polymergelen folgen in Kapitel 3.2.

### 2.4.1 Chemische Zusammensetzung

Es existieren diverse Rezepturen zur Herstellung von Polymergel-Dosimetern (Tab. 2.1). In der Regel werden in 87-90 Gew.% bi-distilliertem Wasser (im Folgenden 'Bdest') 5-6 Gew.% Gelatine (oder Agarose) gelöst. Hinzu kommen als strahlensensitive Medien unterschiedliche Monomere: Gebräuchlich ist als 'Kettenbildner' oder 'Crosslinker' N,N'-Methylen-bis-Acrylamid ('Bis'), während als zweites Monomer gewöhnlich Acrylamid eingesetzt wird. Die für diese Arbeit verwendeten Polymergele wurden ausschließlich nach der modifizierten 'PAG'-Rezeptur hergestellt [May00]. Eine ausführliche Beschreibung des Mischvorgangs ist in Anhang A zu finden.

Die Zusammensetzung aus Monomeren, Gelatine bzw. Agarose und Wasser garantiert die für die Strahlentherapie essentielle Eigenschaft der Gewebeähnlichkeit [Rou99]. Durch die für die Stabilität des Gels verantwortliche Gelatine wird erreicht, dass applizierte Dosisverteilungen raumfest gespeichert bleiben. Da die Ausdehnung der Mikropolymere größer ist als die Porengröße der Gelatine (300 Bloom), bleiben sie in der Gelatinematrix gebunden und formen ein engmaschiges Netzwerk. Damit kann eine Diffusion der Reaktionsprodukte ausgeschlossen werden. Die Monomere erfüllen die Funktion der strahlensensitiven Komponente des Gels. Während über das Acrylamid die Polymerisation initiiert wird, dient das Bis dazu, einzelne Polymerketten zu verbinden. Zusätzlich zur Stabilisierung des Gels moderiert die Gelatinematrix die radikalen Polymerisationsreaktionen der Monomere, so dass der Polymerisationsgrad direkt mit der absorbierten Dosis ansteigt.

**Tabelle 2.1:** Geltypen und ihre chemische Zusammensetzung. In dieser Arbeit wurde als Standardrezeptur die des *modifizierten PAGs* verwendet.

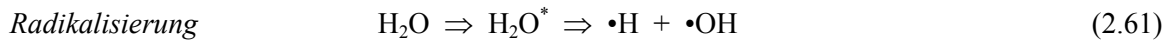
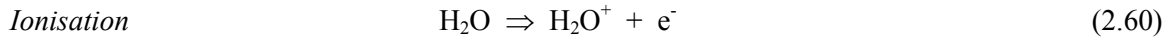
Bezeichnung	Zusammensetzung	Referenz
BANANA	5 % N,N'-Methylen-bis-Acrylamid	[Mar93]
	5 % Acrylamid	
	1 % Agarose	
	89 % Wasser	
BANG bzw. PAG	3 % N,N'-Methylen-bis-Acrylamid	[Mar94, Old98b] [Bal98]
	3 % Acrylamid	
	5 % Gelatine	
	89 % Wasser	
BANG-2	3 % N,N'-Methylen-bis-Acrylamid	[Mar96, Ibb97]
	3 % Acrylsäure	
	1 % NaOH	
	5 % Gelatine	
	88 % Wasser	
BANG- Variation	6 % N,N'-Methylen-bis-Acrylamid	[Old98a]
	6 % Acrylamid	
	5 % Gelatine	
	83 % Wasser	
VIPAR	4 % N,N'-Methylen-bis-Acrylamid	[Pap99]
	4 % N-Vinylpyrrolidon	
	5 % Gelatine	
	87 % Wasser	
<b><i>modifiziertes PAG</i></b>	<b><i>3 % N,N'-Methylen-bis-Acrylamid</i></b>	<b><i>[May00]</i></b>
	<b><i>3 % Acrylamid</i></b>	
	<b><i>6 % Gelatine</i></b>	
	<b><i>88 % Wasser</i></b>	

## 2.4.2 Strahlenchemische Grundlagen

Durch ionisierende Strahlung werden in Materie je nach atomarer Beschaffenheit ionisierte oder angeregte Zustände der Moleküle induziert. Diese Zwischenzustände werden in kleinen Clustern entlang der Spur der einfallenden Strahlung gebildet. Der gegenseitige Abstand der Cluster hängt vom linearen Energietransfer (LET) der jeweiligen Strahlung ab. In Gewebe und gewebeähnlichen Materialien beträgt dieser etwa 5000 Å für niedrig-LET-Strahlung (Photonen, Elektronen), während bei langsameren, geladenen Teilchen (hoher LET, z.B.  $\alpha$ -Teilchen) die Cluster zu überlappen beginnen. Die reaktiven Zwischenzustände werden in weniger als  $10^{-15}$  sec gebildet und erreichen innerhalb von  $10^{-12}$  sec thermisches Gleichgewicht mit der Umgebung. Während dieses Prozesses werden durch molekulare Umordnungen freie Radikale gebildet, die im Zeitraum zwischen  $10^{-12}$  sec und  $10^{-7}$  sec von ihrem Entstehungsort weg diffundieren. Nachfolgende Reaktionen bewirken eine homogene Verteilung der Radikale, die eine Reihe weiterer Reaktionen hervorrufen können [App99].

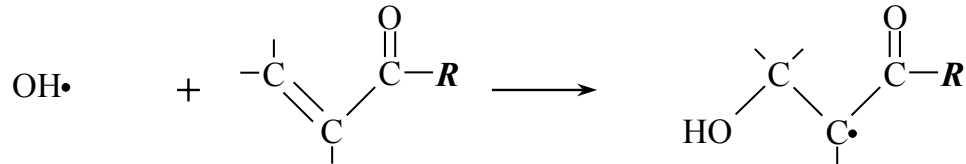
Da Polymergele zu ca. 90 Gew.% aus Wasser bestehen, reicht es aus, diejenigen Zustände zu betrachten, die aufgrund der Reaktion der ionisierenden Strahlung mit den Wassermolekülen erzeugt wurden. Dabei ist grundsätzlich zwischen Ionisationen und homolytischen Aufspaltungen zu unterscheiden:



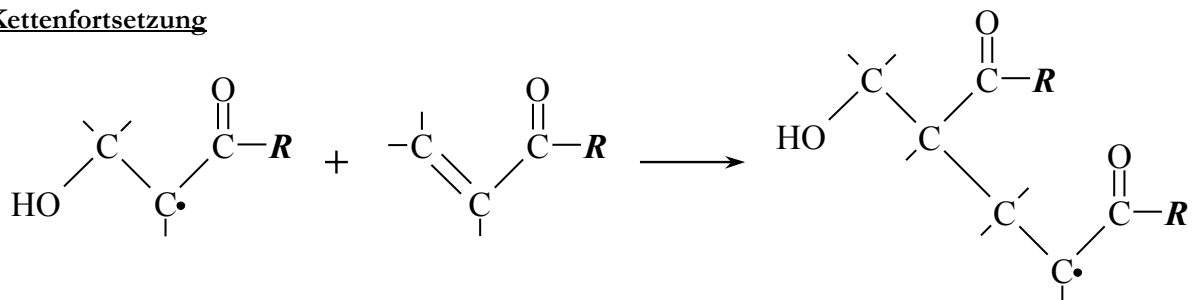


Während die Ionisationen lediglich eine untergeordnete Rolle spielen, sind die angeregten Wassermoleküle bzw. die daraus hervorgehenden Radikale die Quellen der folgenden Polymerisationsreaktionen.

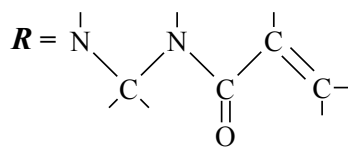
#### Kettenstart



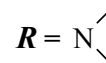
#### Kettenfortsetzung



N,N'-Methylen-Bis-Acrylamid:



Acrylsäureamid:



**Abbildung 2.7:** Die durch ionisierende Strahlung erzeugten Hydroxylradikale [Mag87] greifen die Kohlenstoff-Doppelbindungen der Monomere an und brechen sie auf (Kettenstart). Damit erhalten die Monomere selbst radikalische Eigenschaften und können mit anderen Monomeren reagieren und Polymerketten formen (Kettenfortsetzung). Über das Bis-Monomer ('Kettenbildner'), das an beiden Enden des Moleküls Kohlenstoff-Doppelbindungen besitzt, werden einzelne Polymerketten vernetzt, so dass letztendlich keine lineare Polymerstruktur entsteht, sondern kleine, dreidimensionale Polymeraggregate. Die Kettenreaktion wird abgebrochen, wenn alle Monomere verbraucht sind oder wenn die Bestrahlung beendet wird und keine Radikale mehr gebildet werden.

Die Radikale greifen die Doppelbindung zwischen den beiden ersten Kohlenstoffatomen eines Monomermoleküls an und brechen sie auf (Abb. 2.7). Während das erste Kohlenstoffatom eine Einfachbindung mit dem Radikal eingeht und eine Hydroxylgruppe oder ein Wasserstoffatom erhält, wird das zweite C-Atom und damit das Molekül wegen eines ungepaarten Elektrons selbst radikalisch und kann seinerseits weitere Doppelbindungen aufbrechen. Das führt zur Verbindung einzelner Monomere zu Polymerketten. Das Bis-Monomer verfügt an beiden Enden über Kohlenstoff-Doppelbindungen und ist damit in der Lage, zwei einzelne Polymerketten zu größeren Komplexen zu verbinden. Wegen des hohen Anteils an Bis im Gel ist die letztendlich resultierende Polymerstruktur nicht linear, sondern es bilden sich kleine, dreidimensionale Aggregate aus, die in der Gelatinematrix raumfest gebunden bleiben. Wenn keine Radikale oder radikalischen Monomere mehr zur Verfügung stehen, bricht die Polymerisationsreaktion ab. Dies ist der Fall, wenn die Bestrahlung beendet wird oder die Monomere

vollständig verbraucht wurden. Der Grad der Polymerisierung ist daher dosisabhängig. Die Sensitivität des Gels auf Bestrahlung hängt von äußeren Einflüssen ab, die im Folgenden kurz erläutert werden sollen.

### Einfluss von gelöstem Sauerstoff

Molekularer, gelöster Sauerstoff wird unter Bestrahlung in reaktive  $\bullet\text{O}$ -Radikale gespalten. Diese sind reaktiver als die radikalischen Monomere  $\bullet\text{M}$ , so dass es wahrscheinlicher ist, dass die Polymerketten oder Monomere mit  $\bullet\text{O}$  reagieren als mit  $\bullet\text{M}$ . Eine solche Reaktion hat zur Folge, dass nur schwach reaktive Peroxidenden gebildet werden. Dadurch wird die Kettenreaktion zur Bildung großer Polymerkomplexe mit der Folge unterbrochen, dass die Sensitivität des Polymergels je nach Sauerstoffkonzentration eingeschränkt wird [Mar99].

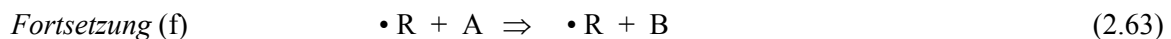
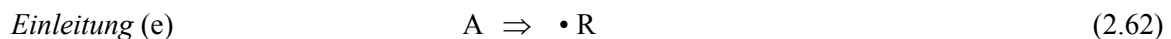
### Einfluss vom linearen Energietransfer (LET)

Da der lineare Energietransfer der ionisierenden Strahlung die anfängliche Verteilung und Ausdehnung der Cluster bestimmt, können je nach LET während der Diffusionsphase zwischen  $10^{-12}$  sec und  $10^{-7}$  sec die Radikale eines Clusters entweder miteinander oder mit denen benachbarter Cluster reagieren und Wasser, molekularen Wasserstoff oder Wasserstoffperoxid bilden. Mit steigendem LET kommt es zu Überlappungen benachbarter Cluster, womit die Rekombinationsreaktionen immer wahrscheinlicher werden, so dass Art und Menge der radiolytischen Produkte nach  $10^{-7}$  sec direkt vom LET der Strahlung abhängen. Da die bei den Rekombinationen verbrauchten Radikale nicht mehr für die Einleitung von Polymerisationsreaktionen zur Verfügung stehen, nimmt der LET direkten Einfluss auf die Sensitivität des Gels für die jeweilige Strahlenart.

### Einfluss der Dosisrate

Wie schon beim LET diskutiert, können einzelne Cluster bei hoher Dosisrate überlappen. Dies führt zu Rekombinationsreaktionen der Radikale, was eine reduzierte Sensitivität des Dosimeters zur Folge hat.

Auch auf Ablauf und Ertrag der dreistufigen Kettenreaktion hat die Dosisrate  $P_D$  Einfluss: Die während der *Einleitung* (e) der Kettenreaktion gebildeten freien Radikale  $\bullet\text{R}$  reagieren im Verlaufe der *Fortsetzung* (f) mit einem Grundstoff A (hier: Monomer), woraus ein Produkt B (Polymer) sowie ein neues Radikal hervorgehen. In der *Abbruchphase* (a) neutralisieren sich die reaktiven Radikale gegenseitig und beenden so die Kettenreaktion:



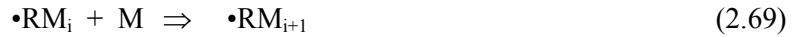
Die Rate der einleitenden Reaktion ist proportional zur Dosisrate  $P_D$ . Da die übrigen Reaktionsraten  $k_i$  ( $i = e, f, a$ ) proportional zur jeweiligen molaren Konzentration  $[A]$  bzw.  $[B]$  sind, lässt sich die Änderung der Konzentration von B in Abhängigkeit von  $P_D$  abschätzen:

$$\frac{d}{dt}[\text{R}] = k_e \cdot P_D - k_a \cdot [\text{R}] \cdot [\text{R}] \stackrel{(\text{Gleichgew.})}{=} 0, \quad \frac{d}{dt}[\text{B}] = k_f \cdot [\text{A}] \cdot [\text{R}] \quad (2.65)$$

$$\Rightarrow \frac{d}{dt}[\text{B}] = k_f \cdot [\text{A}] \cdot \sqrt{\frac{P_D \cdot k_e}{k_a}} \quad (2.66)$$

### Polymerisationsgrad

Die folgenden Gleichungen beschreiben den Polymerisationsprozess aus Abbildung 2.7:



Daraus lässt sich für den Gleichgewichtszustand unter Verwendung der Rate der Polymerneubildung  $R_B$ , die dem Verbrauch von Monomeren entsprechen muss, und der Monomerkonzentration  $[M]$  ein Ausdruck für die Polymerisationsrate  $R_P$  ableiten [App99]. Durch einen Vergleich der Raten des Monomerverbrauchs  $R_B$  und der Polymerneubildung  $R_P$  kann schließlich der mittlere Polymerisationsgrad  $G_{Pol}$  abgeschätzt werden:

$$R_P = \sqrt{\left(\frac{R_B}{k_a}\right)} \cdot k_f \cdot [M] \quad (2.71)$$

$$G_{Pol} = \frac{R_P}{R_B} = \frac{k_f \cdot [M]}{\sqrt{R_B \cdot k_a}} \quad (2.72)$$

Ein geringerer Polymerisationsgrad würde sich ergeben, wenn die wachsenden Ketten mit anderen Monomeren oder Kettenbildnern (C) komplexe Polymere (XP) formen:



Es ergibt sich ein mittlerer Polymerisationsgrad, bei dem  $k_x$  die Rate der in Gleichung (2.74) beschriebenen Reaktion ausdrückt:

$$\frac{1}{G_{Pol}} = \frac{\sqrt{R_B \cdot k_a}}{k_f \cdot [M]} + \frac{k_x \cdot [C]}{k_f \cdot [M]} = \frac{1}{G_{Pol,0}} + \frac{k_x \cdot [C]}{k_f \cdot [M]} \quad (2.75)$$

Insbesondere für Acrylamide, die die Rolle des 'M' übernehmen, ist  $k_f$  so groß, dass ein Einfluss auf den Polymerisationsgrad erst durch einen sehr großen Quotienten  $[C]/[M]$  signifikant würde.



# Kapitel 3 Materialien und Methoden

## 3.1 Bildgebungstechniken mit T2-Wichtung

Im Folgenden werden die Prinzipien der in der Arbeit verwendeten Messtechniken näher erläutert. In der MR-Polymergel-Dosimetrie sind insbesondere Messtechniken von Interesse, die T2-gewichtete Bilder liefern, da die Spin-Spin-Relaxationsrate  $R_2 = 1/T_2$  die Messgröße für die Dosis darstellt. Zur Erzeugung T2-gewichteter Bilder existiert eine Reihe von Standardsequenzen, deren Gemeinsamkeit in der Nutzung von Spinechos zur Erzeugung eines T2-Kontrastes liegt. Während in das Zentrum des k-Raums ausschließlich Spinechos sortiert werden, da dieses den Bildkontrast bestimmt (Abb. 2.4), werden weiter am Rand liegende Bereiche des k-Raums je nach Technik mit Spin- oder Gradientenechos aufgefüllt. In dieser Arbeit wurden neben der bisherigen Standardtechnik der Gel-Dosimetrie, der Carr-Purcell-Meiboom-Gill-Sequenz (CPMG), auch Turbo-Spin-Echo- (TSE) und Turbo-Gradienten-Spin-Echo-Sequenzen (TGSE) entwickelt.

### 3.1.1 Signalgleichung

Der Kontrast des Bildes wird durch die Wahl der Messparameter TE und TR (s.u.) sowie durch die gewebespezifischen Relaxationszeiten T1 und T2 bestimmt. Aus der Signalgleichung der Spinecho-Sequenz lässt sich ableiten, unter welchen Bedingungen welcher Kontrast erzielt werden kann:

$$S \sim \rho \cdot \left( 1 - \exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right) \right) \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) \quad (3.1)$$

Eine T2-Wichtung lässt sich dadurch erreichen, dass die Echozeit TE in der Größenordnung der T2-Relaxationszeit liegt und TR wesentlich größer als T1 gewählt wird. Unter dieser Voraussetzung kann angenommen werden, dass der T1-abhängige Term vernachlässigbar ist und das Signal durch den

exponentiellen T2-Term dominiert wird. Tabelle 3.1 gibt eine Übersicht über die Bildkontraste in Abhängigkeit von TE und TR.

**Tabelle 3.1:** Auf Gleichung (3.1) basierend lässt sich durch die Wahl der Messparameter relativ zu den Relaxationszeiten der zu erwartende Bildkontrast angeben.

	TR » T1	TR ≈ T1
TE « T2	ρ-Wichtung	T1-Wichtung
TE ≈ T2	<b><i>T2-Wichtung</i></b>	<i>(Mischkontrast)</i>

Das Signal zur Echozeit TE lässt sich unter der Voraussetzung TR » T1 durch folgende Gleichung beschreiben:

$$S(TE) \sim \exp\left(-\frac{TE}{T2}\right) = \exp(-TE \cdot R2) \quad (3.2)$$

Die Abtastung des Signalverlaufes zu unterschiedlichen Echozeitpunkten TE<sub>i</sub> liefert die Daten zur Berechnung der Spin-Spin-Relaxationszeit. In einem entsprechenden MR-Experiment wird daher eine Serie von Bildern zu verschiedenen Echozeiten aufgenommen, aus denen entweder für jeden Pixel oder für eine beliebige ROI ('region of interest') durch einen Fit an die Signalamplituden T2 berechnet werden kann (s.u., Kap. 3.1.7).

### 3.1.2 Carr-Purcell-Meiboom-Gill

Die Carr-Purcell-Meiboom-Gill-Sequenz (CPMG) ist eine reine Spinecho-Technik, die als Erweiterung der Hahn'schen Einzel-Spinecho-Sequenz [Hah50] eine Serie von N T2-gewichteten Bildern liefert. Im Folgenden soll kurz der Weg von der Hahn'schen Sequenz durch die Erweiterungen von H.Y. Carr und E.M. Purcell [Car54] sowie von S. Meiboom und D. Gill [Mei58] skizziert werden.

In der Einzel-Spinecho-Sequenz wird eine Folge aus einer 90°-Anregung und einer 180°-Inversion verwendet, die ein Spinecho zur Zeit TE erzeugt. Nach einer Repetitionszeit TR nach dem 90°-Puls wird eine weitere 90°-180°-Pulsfolge geschaltet, die ein weiteres Spinecho erzeugt. Zum Auffüllen des k-Raums werden die einzelnen Spinechos unterschiedlich phasenkodiert. Die 90°-180°-Pulsfolge wird so oft wiederholt, bis der k-Raum komplett gefüllt ist, d.h. abhängig von der gewählten Anzahl von Bildzeilen N<sub>lin</sub>. Sollen zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses SNR mehrere Akquisitionen (N<sub>acq</sub>) aufgenommen werden, so berechnet sich die gesamte Akquisitionszeit TA nach:

$$TA_{\text{Hahn}} = TR \cdot N_{\text{acq}} \cdot N_{\text{lin}} = TA_{\text{CPMG}} \quad (3.3)$$

In der langen Akquisitionszeit liegt der größte Nachteil der Spinecho-Sequenzen. Da TR zur Erzeugung des T2-Kontrastes sehr groß gewählt werden muss (≥ 3s), ergeben sich Messzeiten, die für Standardparameter N<sub>lin</sub> = 256 und N<sub>acq</sub> = 3 schnell in der Größenordnung von über 30 Minuten liegen. Ein weiteres großes Problem der Einzel-Spinecho-Sequenz ist die Abhängigkeit des Signals von der molekularen Diffusion, da die Bewegung der Kerne zwischen inhomogenen Regionen des Feldes die Echoamplitude reduziert. Die Spins können nur dann exakt rephasieren, wenn die Kerne während des Experiments einem konstanten Magnetfeld unterliegen [Far71]. Dies ist insbesondere für große TE ein Pro-

blem, da zwischen der 90°-Anregung und dem Spinecho eine relativ lange Zeit für die Diffusion zur Verfügung steht.

### 3.1.2.1 Carr-Purcell-Erweiterung

Die Überlegungen zur Signalgleichung (Gl. (3.1)) haben gezeigt, dass eine T2-Wichtung durch ein im Vergleich zu T1 groß gewähltes TR erreicht werden kann. Die Wahl eines großen TR hat zur Folge, dass mit der Hahn-Sequenz nach dem 180°-Puls und dem folgenden Spinecho eine Totzeit zur freien Verfügung steht, in der weitere Schichten angeregt oder weitere Echos durch zusätzliche 180°-Inversionen erzeugt werden können. Letzteres wird in der Erweiterung der Spinecho-Technik zur Multi-Spinecho-Technik durch Carr und Purcell angewandt: Es wird eine 90°-(180°)<sub>N</sub>-Pulsfolge aus einer 90°-Anregung und einer Serie von N = N<sub>180</sub> 180°-Pulsen geschaltet, die eine Serie von N<sub>180</sub> Spinechos zu unterschiedlichen Echozeiten erzeugt. Diese werden identisch phasenkodiert und N<sub>180</sub> unterschiedlichen Bildern bzw. deren Hologrammen zugeordnet. Da alle Spinechos eines Hologramms zur selben Echozeit aufgenommen wurden, kann diese Echozeit TE<sub>i</sub> dem entsprechenden Bild eindeutig zugeordnet werden, wenn der Abstand zwischen zwei 180°-Pulsen mit ΔT<sub>180</sub> bezeichnet wird:

$$TE_i^{\text{eff}} = i \cdot \Delta T_{180} \quad (3.4)$$

Der Vorteil der CP-Sequenz gegenüber der Hahn'schen Einzel-Spinecho-Technik liegt in der höheren Effizienz, da in derselben Akquisitionszeit N<sub>180</sub> Bilder aufgenommen werden können. Zudem sind Diffusionseffekte bei der Multi-Spinecho-Sequenz aufgrund der kurzen Echoabstände reduziert. Nachteilig wirkt sich bei der CP-Sequenz aus, dass alle HF-Pulse die Magnetisierung um dieselbe Achse (o.B.d.A. die x'-Achse des rotierenden Koordinatensystems) drehen, wodurch eventuelle Pulswinkelfehler (s.u., Kap. 3.1.6) mit jedem Echo aufaddiert werden und das Signal schneller zerfällt.

### 3.1.2.2 Meiboom-Gill-Erweiterung

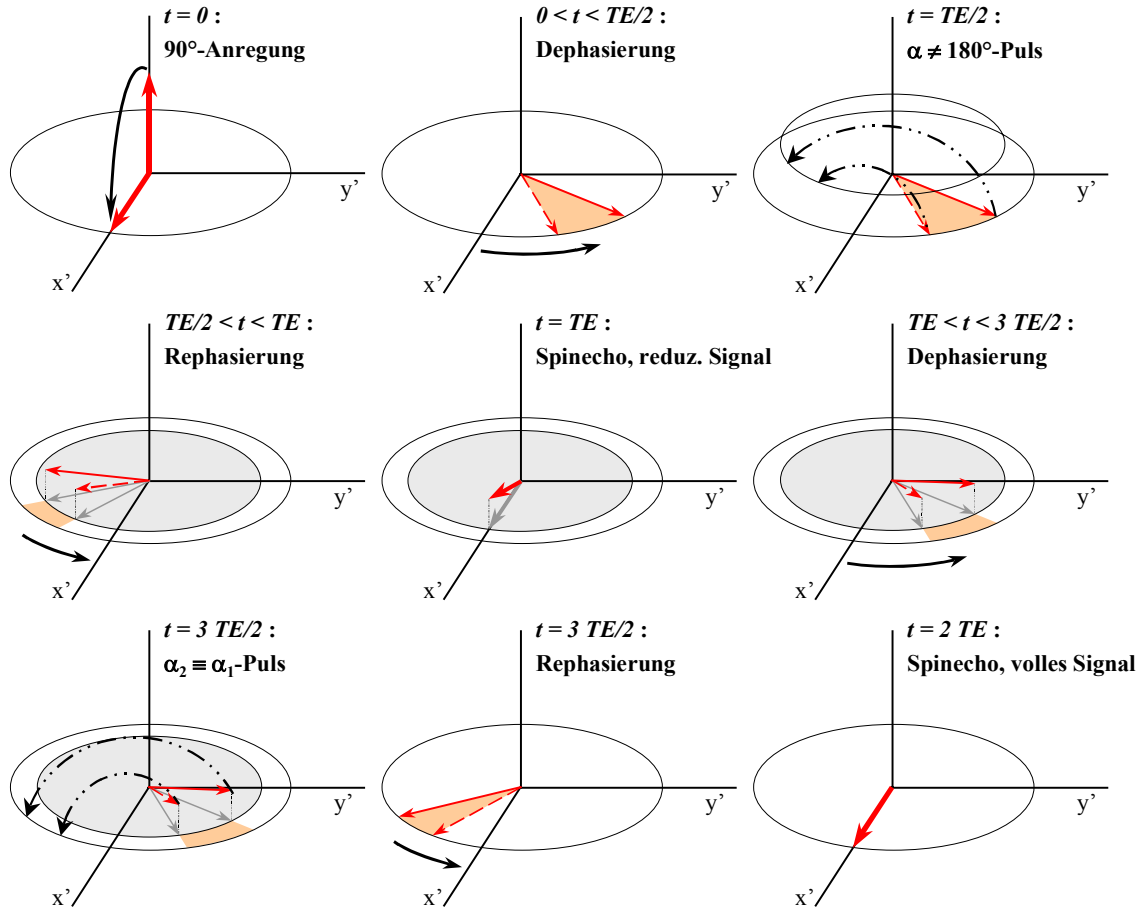
Mit der Modifikation der CP-Sequenz durch Meiboom und Gill kann der Einfluss der Pulswinkelfehler weitestgehend reduziert werden. Abbildung 3.1 zeigt das Anregungsschema einer CPMG-Sequenz: Der 90°-Anregungspuls kippe die Magnetisierung um die y'-Achse in die Transversalebene auf die x'-Achse (symbolisiert durch 90°<sub>y'</sub>). Der 180°-Inversionspuls wird nach einer Zeit TE/2, während der die Spins dephasieren, mit einer Phase π/2 gegenüber dem 90°<sub>y'</sub>-Puls eingestrahlt, was bewirkt, dass die Spins um die x'-Achse gedreht werden (180°<sub>x'</sub>). Geht man davon aus, dass nur ein effektiver Flipwinkel α ≠ 180° wirkt, so liegt die Magnetisierung nun und zur Zeit TE des ersten Spinechos über bzw. unter der Transversalebene. Wegen der Proportionalität des Signals zur Summe der Projektionen der magnetischen Momente auf die Transversalebene ist die gemessene Magnetisierung kleiner als für einen exakten 180°-Puls zu erwarten wäre.

Unter der Voraussetzung, dass alle 180°<sub>x'</sub>-Pulse gleichermaßen falsch sind<sup>1</sup> und jeweils um eine Zeitspanne ΔT<sub>180</sub> auseinander liegen, bewirkt der zweite 180°<sub>x'</sub>-Puls, dass alle Spins wieder zurück in die Transversalebene geklappt werden und das folgende Spinecho das nach Gleichung (3.2) erwartete volle Signal aufweist. Dieses Schema lässt sich für die folgenden Spinechos fortführen, so dass letztendlich alle geraden Echos über das volle Signal verfügen, während es für die ungeraden Echos reduziert ist.

<sup>1</sup> Diese Voraussetzung ist legitim, da die für den HF-Puls benötigte Spulenspannung in den vorbereitenden Präparationsmessungen festgelegt und während des Experiments nicht mehr modifiziert wird.

Mit der Bezeichnung  $RO_{SE}$  für die Auslese eines Spinechos kann ein TR-Zyklus einer CPMG-Sequenz für die Aufnahme von  $N_{ima}$  Bildern ( $N_{ima} = N_{180}$  bei CPMG) schematisch durch Gleichung (3.5) beschrieben werden:

$$90_{y'}^0 - (\Delta T_{180} / 2) - [180_{x'}^0 - (\Delta T_{180} / 2) - RO_{SE} - (\Delta T_{180} / 2)]_{N_{ima}} \quad (3.5)$$



**Abbildung 3.1:** Anregungsschema einer CPMG-Sequenz unter Vernachlässigung des T2-Zerfalls. Der erste Inversionspuls erzeugt im Realfall keine vollständige Drehung um  $180^\circ$ , sondern um einen o.B.d.A. kleineren Winkel  $\alpha$ , so dass die Spinpakete nach dem Puls über der Transversalebene liegen und zu rephasieren beginnen. Das Spinecho zur Zeit  $TE$  erzeugt ein Signal, das kleiner ist als das bei  $\alpha = 180^\circ$  zu erwartende, da nur die Projektion der Magnetisierung auf die Transversalebene zum Signal beiträgt. Ein zweiter  $\alpha$ -Puls mit  $\alpha_1 \equiv \alpha_2$  erzeugt eine Drehung der nach dem Spinecho dephasierten Spins zurück in die Transversalebene, wo sie zur Zeit  $2 \cdot TE$  ein Spinecho mit vollem Signal bilden.

### 3.1.3 Turbo-Spin-Echo

Turbo-Spin-Echo-Techniken (TSE) sind ebenfalls in der Gruppe der Multi-Spinecho-Sequenzen einzuordnen: Qualitativ liegt für einen TR-Zyklus mit einer Folge aus einem  $90_{y'}^0$ -Anregungspuls und einer Serie von  $180_{x'}^0$ -Inversionspuls das gleiche Sequenzschema zu Grunde, wie es in Kapitel 3.1.2 für CPMG beschrieben wurde. Die einzelnen Spinechos werden jedoch auf andere Weise den Bildern zugeordnet. Im Unterschied zu CPMG ist der k-Raum bei TSE segmentiert, d.h. in eine bestimmte Anzahl TF (‘Turbo-Faktor’) Segmente unterteilt [Hen86]. Aufeinander folgende Spinechos eines TR-Zyklus werden unterschiedlich phasenkodiert und in prinzipiell beliebiger Art und Weise so in die



Segmente sortiert, dass nach einer  $90^\circ$ -Anregung pro Segment eine Zeile und pro Bild demnach TF Zeilen aufgenommen werden können. Dadurch reduziert sich für  $N_{\text{lin}}$  Bildzeilen und  $N_{\text{acq}}$  Akquisitionen bei gleichbleibendem  $TR^{\text{II}}$  die Akquisitionszeit im Vergleich zu CPMG (Gl. (3.3)) um den Faktor TF:

$$TA_{\text{TSE}} = TR \cdot N_{\text{acq}} \cdot N_{\text{lin}} / TF \quad (3.6)$$

Das resultierende Bild wird letztendlich aus TF Spinechos zusammengesetzt, die zu TF unterschiedlichen Echozeiten aufgenommen wurden, so dass eine dem Bild zuzuordnende Echozeit nicht eindeutig festgelegt ist. Da das Zentrum des k-Raums den Hauptkontrast des Bildes bestimmt (Abb. 2.4), wird eine *effektive* Echozeit  $TE^{\text{eff}}$  des Bildes durch die Echozeit desjenigen Echos definiert, welches in das zentrale Segment des entsprechenden Hologramms sortiert wird.

Um  $N_{\text{ima}} > 1$  Bilder mit TSE aufzunehmen, wird innerhalb eines TR-Zyklus eine Serie von  $N_{180} = TF \cdot N_{\text{ima}}$   $180^\circ$ -Pulsen geschaltet. Jeweils TF aufeinander folgende Spinechos werden in die TF Segmente des Hologramms eines Bildes sortiert (Abb. 3.2), dessen effektive Echozeit sich für ungerade TF in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand  $\Delta T_{180}$  zwischen zwei  $180^\circ$ -Pulsen ausdrücken lässt:

$$TE_i^{\text{eff}} = \left( TF \cdot (i - \frac{1}{2}) + \frac{1}{2} \right) \cdot \Delta T_{180} \quad (3.7)$$

Ein TR-Zyklus für eine Standard-TSE-Sequenz kann schematisch wie folgt beschrieben werden (vgl. Abb. 4.1 in Kap. 4.1.1):

$$90_x^\circ - (\Delta T_{180} / 2) - [180_{y'}^\circ - (\Delta T_{180} / 2) - RO_{\text{SE}} - (\Delta T_{180} / 2)]_{TF \cdot N_{\text{ima}}} \quad (3.8)$$

### 3.1.4 Turbo-Gradienten-Spin-Echo

Wie bei TSE ist auch bei Turbo-Gradienten-Spin-Echo-Sequenzen (TGSE) der k-Raum in TF Segmente unterteilt. Im Unterschied zu TSE und CPMG werden zusätzlich zu den Spinechos Gradientenechos eingesetzt, um den k-Raum aufzufüllen [Osh91]. Die Forderung nach einem T2-Kontrast bedingt, dass zumindest in das zentrale Segment des k-Raums Spinechos sortiert werden, die - wie bei TSE - die effektive Echozeit  $TE_i^{\text{eff}} = i \cdot \Delta T_{180}$  des Bildes definieren. Symmetrisch um das Spinecho, das mittig zwischen zwei  $180^\circ$ -Pulsen erzeugt wird, werden je nach Segmentierung beidseitig  $(TF - 1)/2$  Gradientenechos aufgenommen. Nach einem  $180^\circ$ -Puls werden daher ein Spinecho und  $(TF - 1)$  Gradientenechos gewonnen, die durch unterschiedliche Phasenkodierung unterschiedlichen Segmenten zugeordnet werden. Da jedes Spin- und Gradientenecho eine Zeile pro Segment liefert, werden nach einem  $180^\circ$ -Puls TF Zeilen pro Bild aufgenommen, wodurch wie bei der TSE-Methode eine entsprechende Verkürzung der Akquisitionszeit gegenüber CPMG erreicht wird:

$$TA_{\text{TGSE}} = TR \cdot N_{\text{acq}} \cdot N_{\text{lin}} / TF \quad (3.9)$$

Die Aufnahme von  $N_{\text{ima}} > 1$  Bildern erfordert eine Serie von  $N_{180} = N_{\text{ima}}$   $180^\circ$ -Pulsen, die innerhalb eines TR-Zyklus untergebracht werden müssen. Im folgenden Sequenzschema symbolisiert  $RO_{\text{GE}}$  die Auslese eines Gradientenechos (die Wartezeiten  $\Delta T_{180}/2$  wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit vernachlässigt):

<sup>II</sup> TR bleibt konstant, um dieselbe T2-Wichtung wie bei CPMG zu erhalten.

$$90_x^\circ - [180_y^\circ - [RO_{GE}]_{(TF-1)/2} - RO_{SE} - [RO_{GE}]_{(TF-1)/2}]_{N_{ima}} \quad (3.10)$$

Abbildung 3.2 gibt eine Übersicht über die Segmentierung des k-Raums bei den unterschiedlichen Techniken für  $N_{ima} = 16$  und  $TF = 5$  (bei TSE und TGSE).

Segment	Bild 1 ( $TE_1$ )	Bild 2 ( $TE_2$ )	Bild 3 ( $TE_3$ )	Bild 16 ( $TE_{16}$ )
<b>CPMG</b>				
(# 0)	SE 1	SE 2	SE 3	... SE 16
<b>TSE</b>				
# 0	SE 1	SE 6	SE 11	SE 76
# 1	SE 2	SE 7	SE 12	SE 77
# 2	<b>SE 3</b>	<b>SE 8</b>	<b>SE 13</b>	... <b>SE 78</b>
# 3	SE 4	SE 9	SE 14	SE 79
# 4	SE 5	SE 10	SE 15	SE 80
<b>TGSE</b>				
# 0	GE 1	GE 5	GE 9	GE 61
# 1	GE 2	GE 6	GE 10	GE 62
# 2	<b>SE 1</b>	<b>SE 2</b>	<b>SE 3</b>	... <b>SE 16</b>
# 3	GE 3	GE 7	GE 11	GE 63
# 4	GE 4	GE 8	GE 12	GE 64

**Abbildung 3.2:** Sortierung der Spin- bzw. Gradientenechos in die Hologramme der einzelnen Bilder ( $N_{ima} = 16$ ) für CPMG, TSE und TGSE bei einer Segmentierung  $TF = 5$ . ‘SE i’ und ‘GE i’ symbolisieren das i-te Spin- bzw. Gradientenecho eines TR-Zyklus nach der  $90^\circ$ -Anregung.

### 3.1.5 Phasenkorrektur

Die Tatsache, dass Echos zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der  $90^\circ$ -Anregung aufgenommen werden, bewirkt, dass zwischen diesen eine Phasendifferenz auftritt. Dies hat bei CPMG keine negativen Konsequenzen, da nur diejenigen Echos zu einem Bild kombiniert werden, die zum gleichen Zeitpunkt nach dem  $90^\circ$ -Puls aufgenommen wurden, die also – abgesehen von der Ortskodierung – dieselbe Phaseninformation tragen. Bei TSE und TGSE werden  $TF$  Echos mit variierender Phase zu einem Bild kombiniert. Dies hat prinzipiell den gleichen Effekt, wie die in Kapitel 2.2.2 beschriebene Phasenkodierung, was in entsprechenden Artefakten resultieren kann. Bei Techniken mit segmentiertem k-Raum ist daher eine nachträgliche Phasenkorrektur notwendig.

Praktisch bedeutet das, dass vor der eigentlichen Messung ein TR-Zyklus für jede aufzunehmende Schicht durchlaufen werden muss. Da hierbei keine Phasenkodierung durchgeführt wird, wird nur diejenige Phase detektiert, die aufgrund der unterschiedlichen Echozeitpunkte entsteht. Mit den entsprechenden Daten können die Daten der nun folgenden ‘tatsächlichen’ Messung korrigiert werden.

Dazu wird die konjugiert komplexe Phase eines Echos  $TE_i$  der Korrekturdaten an die ebenfalls komplexen Rohdaten des Echos  $TE_i$  der Daten der Objektmessung multipliziert, wodurch die akkumulierte Phase wieder eliminiert wird.

### 3.1.6 Pulswinkelfehler

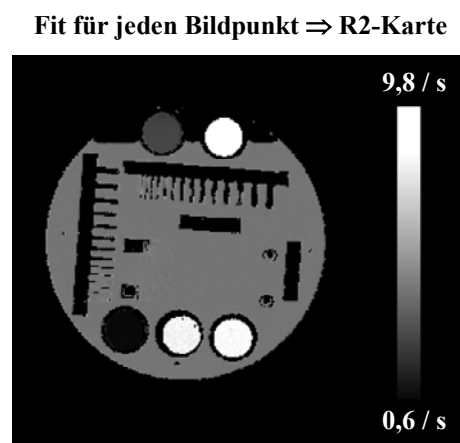
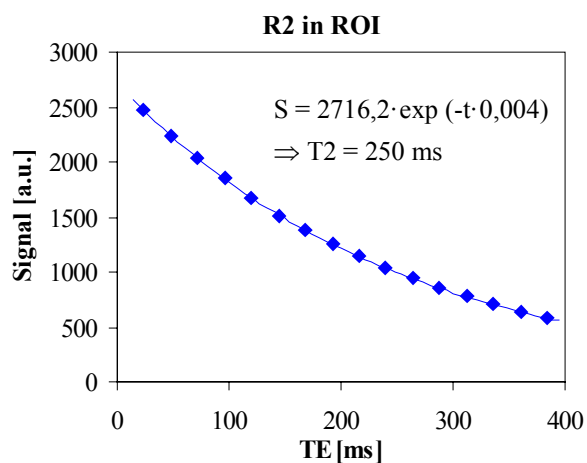
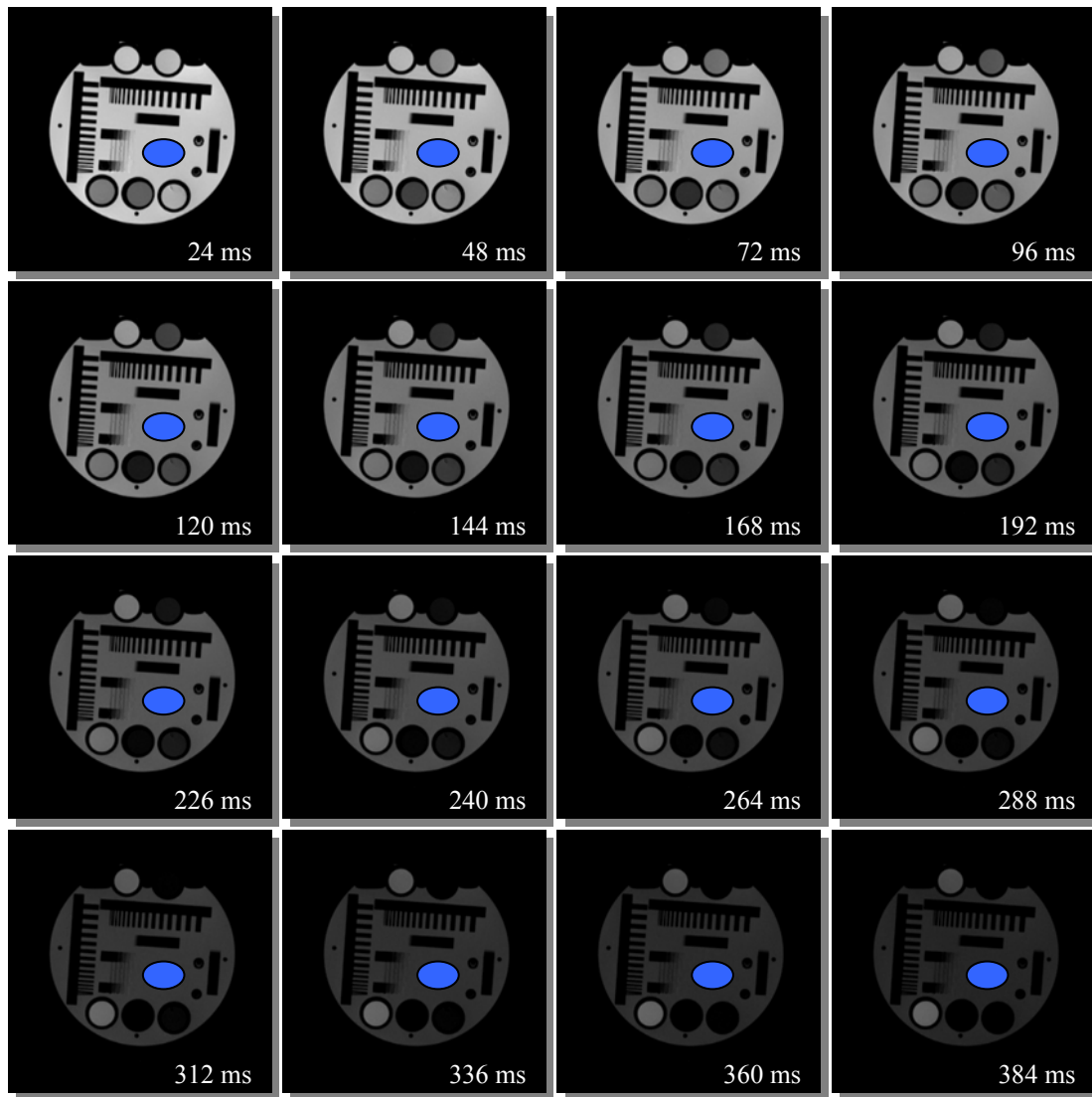
Durch Inhomogenitäten des  $B_1$ -Magnetfeldes werden Abweichungen des Flipwinkels vom geforderten Winkel verursacht. Dies hat zur Folge, dass das Signal je nach Technik scheinbar schneller (Standard-Multi-Spinecho) oder langsamer (CPMG) zerfällt, als durch T2 vorgegeben.

Bei gewöhnlichen Spinecho-Sequenzen bewirken sowohl die  $90^\circ$ -Anregung als auch die  $180^\circ$ -Inversion Drehungen um dieselbe Achse des rotierenden Koordinatensystems. Ein fehlerhafter  $180^\circ$ -Puls hat zur Folge, dass die Magnetisierung nach der Dephasierung nicht wieder in der Transversalebene refokussiert wird, sondern abhängig vom Flipwinkel über oder unter der Ebene. Das messbare Signal ist proportional zur Projektion des Magnetisierungsvektors auf die Transversalebene und führt bei einem Winkel  $\alpha \neq 180^\circ$  zu einer Signalreduktion. Da der Pulswinkelfehler additiv ist, fällt das Signal für spätere Spinechos noch deutlicher ab. Eine Anwendung von Gleichung (3.2) zur Berechnung von T2 führt wegen des beschleunigten Signalzerfalls zu einer Unterschätzung von T2, was in der Gel-Dosimetrie wegen des linearen Zusammenhanges zwischen der Dosis und R2 eine Überschätzung der Dosis bedeutet.

Der Effekt kann reduziert werden, indem die  $90^\circ$ -Anregung mit einer Phasenverschiebung von  $\pi/2$  gegenüber den  $180^\circ$ -Inversionspulsen eingestrahlt wird, was bewirkt, dass die Drehungen um verschiedene Achsen des rotierenden Koordinatensystems erfolgen. Dieses Verfahren wurde in Kapitel 3.1.2.2 näher erläutert (Meiboom-Gill-Erweiterung).

### 3.1.7 Berechnung von R2-Karten

Aus einer Serie T2-gewichteter Bilder, die zu unterschiedlichen Echozeiten  $TE$  aufgenommen wurden, lässt sich die T2-Relaxationszeit bzw. die Relaxationsrate R2 durch einen Fit an die Signalamplituden zu den verschiedenen  $TE_i$  extrahieren. Dabei wird ein zeitliches Verhalten gemäß Gleichung (3.2) vorausgesetzt. Für jeden Bildpunkt ergibt sich über die Zeitserie eine exponentielle Zerfallskurve, aus der R2 berechnet werden kann. Der so ermittelte R2-Wert wird in einer Karte an der Position abgelegt, die der Position des Bildpunktes entspricht, für den die Berechnung angestellt wurde. Alternativ zur Berechnung für jeden Bildpunkt kann der Fit für eine beliebige Region im Bild ('region of interest', ROI) berechnet werden. Die ROI wird hierzu in einem der Bilder der Serie positioniert und auf dieselbe Position der übrigen Bilder übertragen. Mit den Mittelwerten der einzelnen ROIs und den entsprechenden Echozeiten lässt sich R2 berechnen.



**Abbildung 3.3:** Aus einer Serie von Bildern, die zu unterschiedlichen Echozeiten aufgenommen wurden, lässt sich bei bekannten Echozeiten aus dem Signalzerfall entweder in einer ROI oder für jeden Bildpunkt einzeln die Relaxationsrate berechnen.

## 3.2 Relaxometrie von Polymergelen

Strahleninduzierte Veränderungen in der Lösung der wässrigen Gel-Dosimeter beeinflussen die Relaxationseigenschaften der Wasserstoffkerne, die den Großteil des MR-Signals ausmachen. Modelle zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen der Dosisantwort eines Gel-Dosimeters und den MR-Relaxationsparametern zeigen, dass die Dosisantwort weitestgehend von zwei Faktoren beherrscht wird: Von der chemischen Reaktion des Gels auf Bestrahlung, sowie von der Abhängigkeit der MR-Parameter von den Reaktionsprodukten [Aud99].

### 3.2.1 Spin-Relaxation in heterogenem Spin-System

In heterogenen Spinsystemen können die Spins verschiedenste Wechselwirkungen eingehen und unterschiedliche Bewegungen durchführen. In Polymergel-Dosimetern liegen die Protonen in 4 Spingruppen vor:

- Protonen der Polyacrylamide
- Protonen der Gelatine
- Protonen der Wassermoleküle, die die Poly-/Monomere bzw. die Gelatine hydratisieren
- freie Protonen (bzw. freies Wasser)

Jede dieser Spingruppen zeichnet sich durch spezifische Relaxationseigenschaften aus, die durch die molekularen Dynamiken und Wechselwirkungen der entsprechenden Spins bedingt werden.

Falls die Spingruppen nicht voneinander isoliert sind, kommt es zum Austausch von Magnetisierung, so dass die messbare makroskopische Relaxation sich von den jeweiligen spezifischen Eigenschaften der einzelnen Gruppen unterscheidet. Der Magnetisierungsaustausch kann auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen:

- Physikalischer Transfer von Spins zwischen unterschiedlichen Spingruppen (Wassermoleküle diffundieren aus Hydratschichten der Makromoleküle in das freie Wasser).
- Chemischer Austausch zwischen unterschiedlichen Molekülen führt zum Austausch von Protonen zwischen unterschiedlichen Umgebungen, wie etwa einer NH-Gruppe und einem Wassermolekül.
- Dipolare Wechselwirkung zwischen zwei Kernen unterschiedlicher Spingruppen kann simultane Spinflips induzieren, womit magnetische Kopplung entsteht.

Im Folgenden soll der Einfluss des Magnetisierungsaustausches auf die messbare Relaxation eines heterogenen Systems erläutert werden. Dabei genügt es, sich auf Spins aus lediglich zwei Umgebungen ( $i = a, b$ ) zu beschränken. Der Anteil von Spins in der jeweiligen Umgebung sei  $p^i$ , die entsprechende spezifische Relaxationsrate wird mit  $R^i$  bezeichnet. Der Austausch von Magnetisierung mit Austauschraten  $k_a$  bzw.  $k_b$  muss in den Bloch-Gleichungen (Kap. 2.1.4) durch zusätzliche Terme berücksichtigt werden, die den Verlust oder den Zugewinn von Magnetisierung ausdrücken. So ergibt sich für die Bloch-Gleichung der longitudinalen Magnetisierung  $M_z^a$  der Umgebung 'a' (analog für  $M_z^b$ ):

$$\frac{dM_z^a}{dt} = R_1^a \cdot (M_0^a - M_z^a(t)) - k_a \cdot M_z^a(t) + k_b \cdot M_z^b(t) \quad (3.11)$$

Es ergeben sich zwei gekoppelte Differentialgleichungen zur Beschreibung der Entwicklung der Gesamtmagnetisierung:

$$\frac{M_z - M_0}{M_0} = C^+ \cdot \exp(-\lambda^+ \cdot t) + C^- \cdot \exp(-\lambda^- \cdot t) \quad , \quad M_z = M_z^a + M_z^b \quad (3.12)$$

Die Magnetisierungsanteile  $C^\pm$  und die Raten  $\lambda^\pm$  sind komplexe Funktionen der spezifischen Relaxationsraten, der Austauschraten sowie der physikalischen Spinanteile im Gel [Zim57]. Die Auswirkungen des Austausches hängen von der Effizienz des jeweiligen Austauschprozesses ab, d.h. von des Austauschraten  $k_a$  und  $k_b$ . Grundsätzlich kann der Austausch langsam, mittelschnell und schnell von-statten gehen:

- Die Austauschraten sind klein im Vergleich zu den spezifischen Relaxationsraten:  
 $k_{a,b} \ll R^{a,b} \Rightarrow \lambda^+ = R^a, \lambda^- = R^b$  und  $C^+ = p^a, C^- = p^b$
- Wenn  $k_{a,b} \approx R^{a,b}$  gilt, sind die gemessenen Raten und die Magnetisierungsanteile komplizierte Funktionen der spezifischen Relaxations- und Austauschraten.
- Im Falle des schnellen Austausches ( $k_{a,b} \gg R^{a,b}$ ) reduzieren sich die Bloch-Gleichungen auf mono-exponentielle Form:

$$M_z(t) - M_0 = (p^a + p^b) \cdot \exp(-\lambda^- \cdot t) \quad (3.13)$$

Die messbare Relaxationsrate  $\lambda$  ist die mittlere spezifischen Rate, gewichtet mit den jeweiligen Anteilen  $p^i$  der beiden Spingruppen:

$$\lambda^- = p^a \cdot R^a + p^b \cdot R^b \quad (3.14)$$

Eine Ausdehnung dieser Lösung auf mehr als zwei Spingruppen ergibt:

$$\lambda^- = \sum_i (p^i \cdot R^i) \quad (3.15)$$

### 3.2.2 Relaxometrie von Polymergel-Dosimetern

Vor dem Hintergrund der Zusammensetzung der Polymergele mit etwa 90 Gew.% Wasser ist von den Spingruppen der Monomere, der Polymere, der Gelatine und des Wassers die ‘Wasser-Gruppe’ von größtem Interesse. Die makroskopische Magnetisierung wird überwiegend von den magnetischen Momenten der Wasserstoffkerne bestimmt. Für die folgenden Überlegungen wird angenommen, dass die Protonen des Wassers in vier Untergruppen vorliegen:

- ‘freies’ Wasser (*fW*)
- die Monomere hydratisierendes Wasser (*MW*)
- die Polymere hydratisierendes Wasser (*PW*)
- die Gelatine hydratisierendes Wasser (*GW*)

#### Einfluss des Polymerisationsgrades auf die Relaxationszeiten

Es kann angenommen werden, dass die spezifischen Relaxationsraten von *fW*, *MW* und den Monomeren in derselben Größenordnung liegen, da diese Moleküle sämtlich klein sind und vergleichbare molekulare Bewegungen durchführen (schnelle isotrope Reorientierung) [Liu68, Sch91a]. Die Relaxa-

tion wird dominiert von intra- oder intermolekularen Dipolwechselwirkungen, charakterisiert durch schnelle und isotrope Reorientierung. Die damit verbundenen kurzen Korrelationszeiten resultieren in langen Relaxationszeiten T1 und T2.

Die verketteten Polymermoleküle sind wesentlich größer als *fW* und *MW* und vollziehen stark eingeschränkte, langsame Bewegungen. Daraus resultierend wird die Dynamik des *PW* insofern moduliert, als dass die Reorientierung der Wassermoleküle anisotrop und langsam vonstatten geht (dasselbe gilt für *GW*). Dies resultiert in langen Korrelationszeiten und entsprechend kurzen T1- und T2-Zeiten [Sch91b, Shi82, Woe62].

Die makroskopischen, messbaren Relaxationszeiten sinken daher mit steigendem Polymerisationsgrad, d.h. bei der strahleninduzierten Umwandlung der Monomere in Polymere.

Diverse Studien [Aud97, Man97, Sch98, Zha90] haben gezeigt, dass die Entwicklung der Gesamtmagnetisierung in Polyacrylamidgelen durch zwei Komponenten gekennzeichnet ist: Eine kleine, schnell relaxierende Komponente, die den Polyacrylamiden und der Gelatine zugeschrieben werden kann, sowie ein wesentlich größerer, langsam relaxierender Anteil, der auf Wasser und die Monomere zurückzuführen ist. Die messbare Relaxationsrate für die größere, transversale Magnetisierungskomponente ist das spezifische R2 der Monomere und des Wassers. Die Anteile der beiden Komponenten der Relaxation werden durch die Größen der jeweiligen Spingruppen festgelegt, auf der einen Seite Gelatine und Polymere, auf der anderen Seite Wasser und Monomere. Bei der Bestimmung von R2 mit Methoden der MR-Tomographie wird trotz der langsamen und der schnellen Komponente ein monoexponentieller Zerfall der Magnetisierung angenommen [Aud97].

Bei Zimmertemperatur vollzieht sich der physikalische Transfer von Magnetisierung zwischen den Protonen von freiem (*fW*) und hydratisierendem Wasser (*PW*, *GW*, *MW*) typischerweise sehr schnell [Lyn83, Res72, Sob87]. Unter dieser Voraussetzung kann die Gesamt-Relaxationsrate R2 als Summe über die mit ihren Anteilen gewichteten spezifischen Raten ausgedrückt werden (vgl. Gl. (3.15)):

$$R2 = \sum_i (p^i \cdot R2^i) \quad , \quad i = fW, MW, PW, GW, M \quad (3.16)$$

Mit  $R2^{fW} \approx R2^{MW} \approx R2^M$ , der Polymerkonzentration  $c_{Pol}$  und  $k^{PW} = p^{PW} / c_{Pol}$  folgt:

$$R2 = p^{PW} \cdot R2^{PW} + p^{GW} \cdot R2^{GW} + (1 - p^{PW} - p^{GW}) \cdot R2^{fW} \quad (3.17)$$

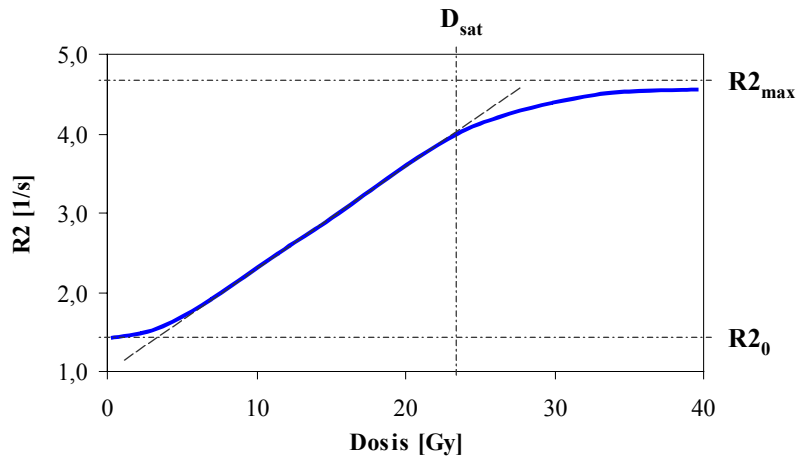
$$= k^{PW} \cdot (R2^{PW} - R2^{fW}) \cdot c_{Pol} + (p^{GW} \cdot R2^{GW} + (1 - p^{GW}) \cdot R2^{fW}) \quad (3.18)$$

Die Erhöhung der Polymerkonzentration durch Bestrahlung schlägt sich demnach in einem größeren R2 nieder. Mit der Einführung der Polymer-Relaxivität  $r^P$  und des Polymer-Ertrages  $G^P$  ergibt sich Gleichung (3.20) als Modell zur Beschreibung der Dosisabhängigkeit der Relaxationsrate mit der Rate im unbestrahlten Gel  $R2_0$  und der Dosis D [Aud95]:

$$r^P = k^{PW} \cdot (R2^{PW} - R2^{fW}) \quad , \quad G^P = c_{Pol} / D \quad (3.19)$$

$$R2 = (r^P \cdot G^P) \cdot D + R2_0 \quad (3.20)$$

Die Parameter  $r^P$  und  $G^P$  beschreiben die Abhängigkeit von R2 von den Polymeren bzw. die Abhängigkeit der Polymerisation von der Dosis. Aus der Tatsache, dass eine lineare R2-Dosisantwort beobachtet wird, lässt sich folgern, dass sowohl  $r^P$  als auch  $G^P$  in diesem Dosisbereich nicht von D abhängen.



**Abbildung 3.4:** Typischer Verlauf der R2-Relaxationsrate in Abhängigkeit von der applizierten Dosis in einem Polymergel. Die Parameter zur Bestimmung von  $r^p$  und  $G^p$  lassen sich aus einem solchen R2(D)-Verlauf bestimmen. Umgekehrt kann über  $r^p$  und  $G^p$  der Verlauf so verändert werden, dass entweder die Steigung im linearen Bereich oder die Spanne des Linearitätsbereichs vergrößert wird.

Die Parameter lassen sich aus dem Bereich der Sättigung der Dosisantwort (Abb. 3.4) ermitteln, in dem der Anteil der Polymere im Gel der anfänglichen Gesamtmenge der Monomere (%T) entspricht. Daraus ergeben sich Ausdrücke für  $r^p$  und  $G^p$  [Aud95], in denen  $R2_{\max}$  die Relaxationsrate in der Sättigungsregion und  $D_{\text{sat}}$  die Dosis bei einsetzender Sättigung beschreiben:

$$r^p = \frac{(R2_{\max} - R2_0)}{\%T}, \quad G^p = \frac{\%T}{D_{\text{sat}}} \quad (3.21)$$

In Tabelle 3.2 sind die Abhängigkeiten von  $r^p$  und  $G^p$  von Änderungen der Gelzusammensetzung sowie der Temperatur zusammengefasst.

**Tabelle 3.2:** Verhalten der Relaxivität  $r^p$  und des Polymer-Ertrages  $G^p$  bei *Erhöhung* der Gelatinekonzentration  $c_{\text{Gel}}$ , des relativen Anteils des Kettenbildners an der Gesamtmenge der Monomere (%C) und des relativen Anteils aller Monomere im Gel (%T). Eine *Vergrößerung* des jeweiligen Parameters ist durch einen nach *oben* gerichteten Pfeil gekennzeichnet, eine starke Erhöhung dementsprechend mit einem Doppelpfeil [Aud95].

(Erhöhung)	$r^p$	$G^p$	Empfindlichkeit
$c_{\text{Gel}}$	konst.	↓	↓
%C	↑	↓	(max. bei 50°C)
%T	↑	↓	↑

### Polymer-Ertrag $G^p$ :

Für Gelatinekonzentrationen über 4 Gew.% ist die R2-Dosisantwort linear, und  $G^p$  ist näherungsweise konstant. Es wird angenommen [Aud95, Aud96a], dass der Polymer-Ertrag über die Länge der Polymerketten von der Dynamik der Polymerisationsreaktion abhängt. Sowohl der relative Anteil %C des Kettenbildners (Bis) an der Gesamtmenge der Monomere als auch der relative Anteil %T aller Monomere im Gel beeinflussen die Dynamik der Polymerisation und damit den Polymer-Ertrag  $G^p$ . Der



ermittelte Abfall von  $G^P$  mit steigendem %C hängt zusammen mit einer reduzierter Diffusion der Reaktionsprodukte während des Prozesses der Bildung, Erstarrung und Kondensation der Polymere.

**Polymer-Relaxivität  $r^P$ :**

Der Anstieg von  $r^P$  mit %C und %T liegt begründet in der mit steigender Monomerkonzentration verbundenen größeren Starrheit der Polymere, die zur Folge hat, dass die Bewegungen von  $PW$  anisotroper und langsamer werden. Die Bewegungen des hydratisierenden Wassers werden vermutlich durch die Polymere über die Wasserstoffbrückenbindungen moduliert [Aud95, Aud96b]. Dass die Konzentration der Gelatine kaum Einfluss auf  $r^P$  hat, lässt vermuten, dass die Gelatine und die Polymere sich nicht gegenseitig beeinflussen.

### 3.3 Bestrahlung der Gele

Die im Verlauf dieser Arbeit entwickelten Sequenzen wurden nach der Validierung am Präzisionsphantom (Kap. 4.2) ausgiebig am Gel-Dosimeter getestet. Hierzu wurden Gele am Linearbeschleuniger des DKFZ mit bekannten Photonendosen bestrahlt, um die Abhängigkeit der Relaxationsrate  $R_2$  von der Dosis für jede einzelne Sequenz zu ermitteln. Aus dieser Abhängigkeit  $R_2(D)$  lässt sich auf die mit der jeweiligen Technik erreichbare Dosisauflösung  $\Delta D$  schließen, die als Maß für die Güte der jeweiligen Sequenz angenommen werden kann.

Neben diesen methodischen Untersuchungen der Sequenzen wurden Experimente durchgeführt, um die entwickelten Methoden auch in praxisnahen Anwendungen zu testen. In diesem Zusammenhang wurde überprüft, ob ein Bestrahlungsplan der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (*IMRT*) mit den Methoden der Gel-Dosimetrie verifiziert werden kann. Desweiteren wurden an der Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI, Darmstadt) Gele mit  $^{12}\text{C}^{6+}$ -Ionen mit Energien (pro Nukleon) von 135 MeV/u und 205 MeV/u bestrahlt und am DKFZ im MRT vermessen. Zudem wurden bordotierte Gele hergestellt, mit denen Experimente vor dem Hintergrund der Bor-Neutronen-Einfang-Therapie (*BNCT*) durchgeführt wurden.

#### 3.3.1 Photonenbestrahlung

Die Gele wurden am DKFZ mit dem PRIMUS-Linearbeschleuniger (Siemens, Erlangen), der in Anhang B näher beschrieben wird, mit 15 MV-Photonen bestrahlt. Die Bestrahlung wurde senkrecht zum nahezu ebenen Boden des jeweiligen Gelbehälters eingebracht, wozu das Gefäß wurde auf der Seite gelagert und fixiert wurde, wie in Abbildung 3.5 veranschaulicht. In dieser Einstellung betrug der Abstand zwischen Quelle und Glasboden ('source-to-surface-distance', SSD) 100 cm. Die Photonen wurden über Kollimatoren mit runder Bohrung von 10 mm bzw. 15 mm Durchmesser eingestrahlt und erzeugten im Gel wegen der natürlichen Strahlaufweitung nahezu zylindrische, polymerisierte Regionen mit Durchmessern von etwa 20 mm bzw. 30 mm. Um eine Überlappung benachbarter bestrahlter Regionen zu vermeiden, wurde zwischen den Mittelpunkten der zu bestrahlenden Gebiete ein Abstand von 40 mm gewählt. Mit diesen Einstellungen konnten jeweils bis zu 10 unterschiedliche Dosen in einem Gelbehälter appliziert werden (Abb. 3.5). Um einen möglichst breiten Dosisbereich abzudecken, ohne zu weit in die Sättigungsregion des Gel zu gelangen, wurden Dosen zwischen 1 Gy und bis zu 18 Gy eingestrahlt, wobei sowohl die Anzahl der Dosispunkte als auch die Auswahl der einzelnen Dosen variiert wurde (Tab. 3.3).

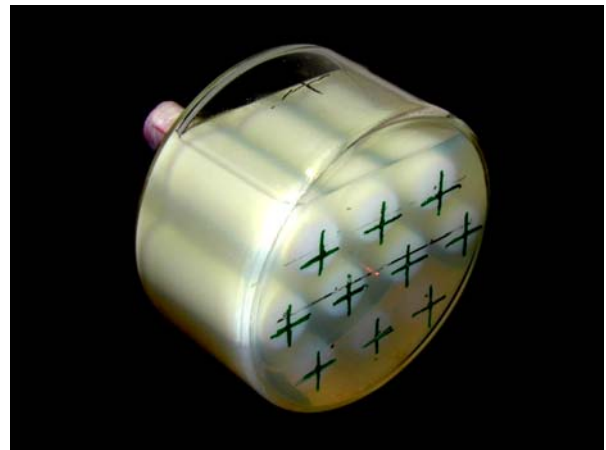
Mit Ausnahme von gel\_220301 (vgl. Tab. 3.3) wurden die Gele am DKFZ nach dem PAG-Rezept (Tab. 2.1, 'modifiziertes PAG') hergestellt. Eine ausführliche Beschreibung der Mischprozedur findet sich in Anhang A. Um zu klären, wie der Anteil der Monomere sich auf die Sensitivität des Gels auswirkt, wurden bei gel\_220301 mehrere Mischungen mit unterschiedlichen Gesamtanteilen der Monomere im Gel (%T) und unterschiedlichen Crosslinker-Anteilen %C an den Monomeren angesetzt. Bei festem 50 %C wurden 2 %T, 4 %T, 6 %T und 8 %T gewählt, während bei festem 6 %T Crosslinker-Anteile von 0 %C, 33 %C und 66 %C realisiert wurden. Für den endgültigen Vergleich der entwickel-

ten Sequenzen wurde gel\_120202 eingesetzt. Anhand der übrigen Gele wurden im Laufe der Arbeit einzelne Techniken validiert und Neuentwicklungen getestet.

Die Ergebnisse der Kalibrationsmessungen dienen neben der Beurteilung der Sequenzen gleichzeitig als Maß für die Stabilität und Reproduzierbarkeit der verschiedenen Gelmischungen (Kap. 4.5). Da die Parameter der Kalibrationsfunktionen für verschiedene Messtechniken nur in sehr engen Grenzen schwanken (Kap. 4.4.3), kann angenommen werden, dass sie in erster Näherung sequenzunabhängig sind. Für den Vergleich der Gele wurden daher Daten basierend auf den Ergebnissen unterschiedlicher Sequenzen herangezogen.

**Tabelle 3.3:** Übersicht über die bestrahlten Gele. Der überwiegende Teil der Gele wurde am Tag vor der Bestrahlung nach dem ‘PAG’-Rezept hergestellt. Die Namensgebung im Text orientiert sich am Bestrahlungsdatum nach dem Schema ‘gel\_120202’ für das am 12.02.2002 bestrahlte Gel.

Bestrahlung	Dosis [Gy] im Maximum der Tiefendosiskurve										
24.08.2000	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	9,0	12,0	15,0	-	-
19.10.2000	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	7,0	9,0	11,0	-	-	-
31.10.2000	1,0	2,0	3,0	5,0	7,0	9,0	11,0	13,0	16,0	-	-
12.12.2000 <sup>III</sup>	5,0	10,0	15,0	20,0	50,0	80,0	100,0	-	-	-	-
22.03.2001 <sup>IV</sup>	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	7,0	8,5	10,0	12,0	15,0	20,0
04.09.2001	2,0	2,9	4,9	6,8	8,8	10,7	13,6	15,6	-	-	-
12.02.2002	1,0	2,0	2,9	4,9	6,8	7,8	9,7	11,7	14,6	17,5	-
20.03.2002	(IMRT-Bestrahlung)										



**Abbildung 3.5:** gel\_120202 während (links) und nach (rechts) der Bestrahlung am PRIMUS Linearbeschleuniger des DKFZ. Der Strahlkopf wird in eine 90°-Position gefahren, die Bestrahlung erfolgt senkrecht zum Gefäßboden mit 15 MV-Photonen.

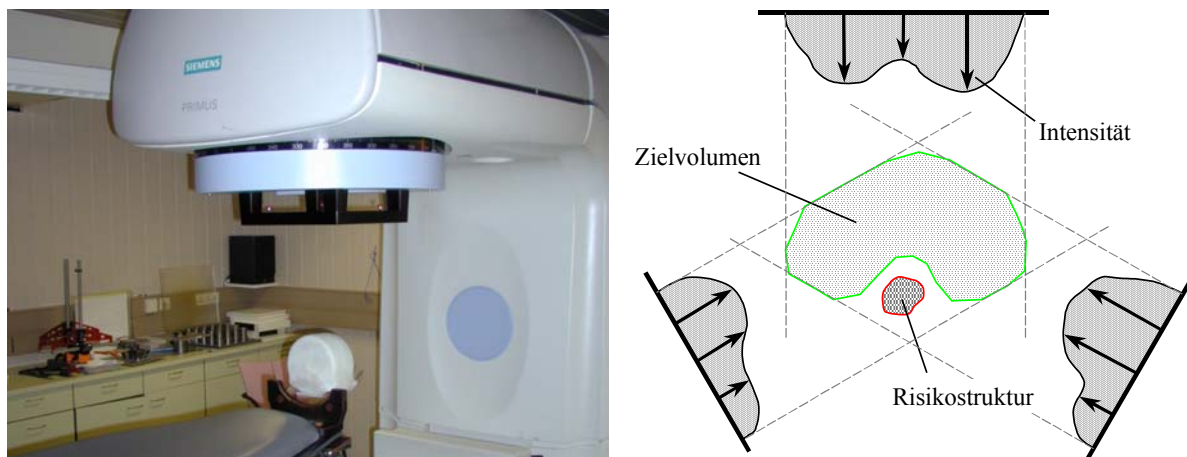
<sup>III</sup> kommerzielles BANG<sup>TM</sup>-Gel von MGS (MGS Research Inc., Guilford, Connecticut).

<sup>IV</sup> mehrere Mischungen mit unterschiedlichen Monomeranteilen

### 3.3.2 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

In der konventionellen konformalen Strahlentherapie stellt sich das Problem, dass das Dosismaximum eines homogenen Photonenstrahls nah an der Oberfläche des bestrahlten Objekts lokalisiert ist und auf tiefliegende Regionen nur eine reduzierte Dosis einwirkt (Kap. 2.3). Um dieses Problem zu lösen, werden in der Regel mehrere Bestrahlungen aus unterschiedlichen Richtungen mit Bruchteilen der insgesamt zu applizierenden Dosis eingebracht, so dass sich die Dosen im Überlappungsbereich der Strahlen aufaddieren. Eine Dosiswirkung auf gesundes Gewebe und Risikostrukturen kann mit dieser Methode nicht vollständig verhindert werden. Eine zusätzliche Modifikation des Strahlprofils bzw. der Intensitätsverteilung erlaubt eine weitestgehende Aussparung der Risikostruktur bei maximaler Dosis im Zielvolumen (Abb. 3.6). In der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) werden aus einer Richtung mehrere Felder appliziert. Für jedes Feld wird eine individuelle Einstellung des Multi-Leaf-Kollimators gewählt. Als Summe der Einzelfelder ergibt sich dann für jede Bestrahlungsrichtung eine Intensitätsverteilung, wie in Abbildung 3.6 für drei Richtungen (vgl. auch Abb. 3.7 für 5 Richtungen) schematisch angedeutet. Je nach Anzahl der Felder und Bestrahlungsrichtungen ergibt sich eine optimale Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen.

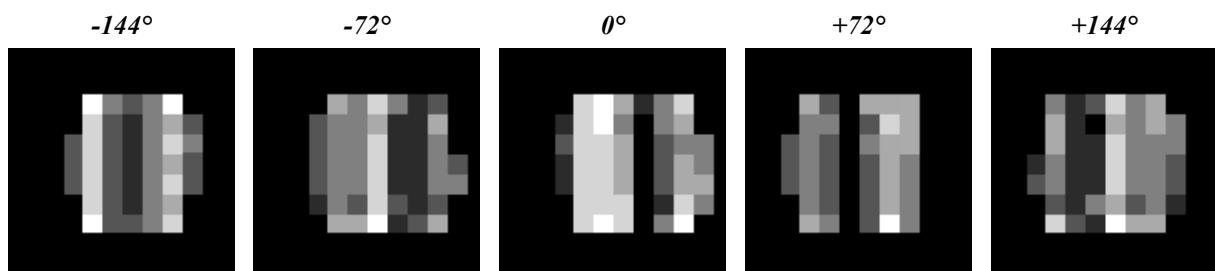
Die Berechnung der Kollimatoreinstellungen und Dosen der einzelnen Bestrahlungsrichtungen erfolgt nach dem Prinzip der inversen Planung [Bra82, Bor94]. Dazu wird die optimale Dosisverteilung nicht mehr wie in der konventionellen Bestrahlungsplanung durch ‘Ausprobieren’ verschiedener Bestrahlungsfelder ermittelt. Vielmehr wird nach der Vorgabe der Konturen des Zielvolumens und der Risikostrukturen (z.B. anhand von CT- und MR-Datensätzen) sowie der Soll- und Toleranzdosen mit einem Planungsprogramm (‘KonRad’, [Pre97]) das optimale Bestrahlungsprogramm berechnet.



**Abbildung 3.6:** Links: Gelbehälter in Position zur IMRT-Bestrahlung am PRIMUS-Linearbeschleuniger mit Strahlkopf in 0°-Position. Rechts: Skizzierung des IMRT-Prinzips für drei Bestrahlungsrichtungen. Aus jeder Richtung werden mehrere Einzelfelder mit unterschiedlichen Einstellungen des Multi-Leaf-Kollimators eingestrahlt. Die Summe der Einzelfelder ergibt für jede Bestrahlungsrichtung eine Intensitätsverteilung, über die die Dosis in einer Risikostruktur minimiert werden kann.

Geplante Dosisverteilungen werden vor der Behandlung des Patienten in der Regel mit Filmdosimetern kontrolliert. Da diese nur in Abständen von 3-5 mm angeordnet werden können, so dass eine isotrope Dosisverifikation nicht gewährleistet ist, könnte die Gel-Dosimetrie zur idealen Alternative oder Ergänzung der konventionellen Dosimetrieverfahren werden. Die Verifikation eines IMRT-Bestrahlungsplans wurde mit gel\_200302 (Tab. 3.3) durchgeführt. Die Berechnungen für diese Bestrah-

lung basierten auf einem existierenden Plan zur Behandlung eines Patienten mit einer um die Wirbelsäule positionierten Metastase. Die Wirbelsäule sollte im Laufe der Bestrahlung weitestgehend ausgespart bleiben, während sich im Tumor die maximale Dosis akkumuliert. Für die Bestrahlung wurden 76 transversale Schichten im Abstand von 3,02 mm mit jeweils  $256 \times 256$  Punkten der Ausdehnung  $1,12 \times 1,12 \text{ mm}^2$  berechnet. Das Gel wurde sternförmig aus fünf verschiedenen Richtungen im Abstand von  $72^\circ$  mit insgesamt 48 Feldern bzw. Einstellungen des Multi-Leaf-Kollimators bestrahlt, so dass sich im Maximum eine Dosis von 10 Gy aufbaut. Die jeweils variierten Kollimatoreinstellungen erzeugten Intensitätsverteilungen, die für die unterschiedlichen Bestrahlungswinkel in Abbildung 3.7 dargestellt sind. Zusätzlich wurde das Gel zu Kalibrationszwecken senkrecht zum Gefäßboden mit 2,7 Gy, 5,5 Gy und 8,2 Gy bestrahlt.



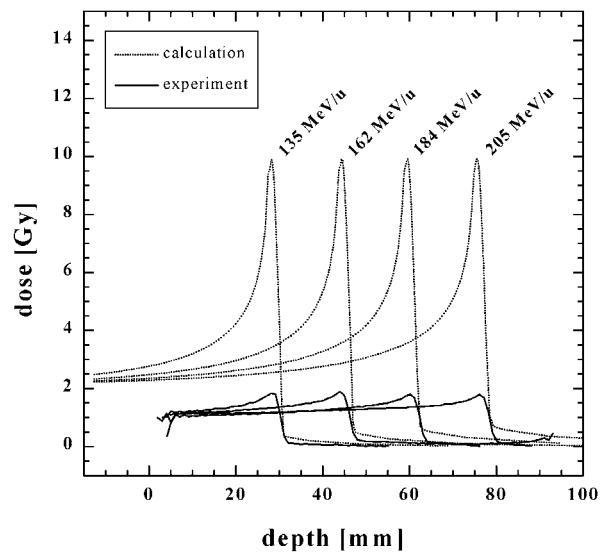
**Abbildung 3.7:** Intensitätsverteilungen der IMRT-Bestrahlung des Gels aus unterschiedlichen Richtungen (Winkel gegen die Vertikale), helle Pixel entsprechen hohen Intensitäten. Aus jeder Richtung werden mehrere Einzelfelder mit jeweils unterschiedlichen Kollimatoreinstellungen vorgenommen. In der Summe ergibt sich für jede Richtung die hier abgebildete, den Strahlquerschnitten entsprechende Verteilung.

### 3.3.3 Schwerionenbestrahlung

Die Nutzung von Schwerionenstrahlung in der Radiotherapie stellt eine interessante Alternative zur Behandlung von Tumoren mit Photonen dar, da an den Tumor angrenzendes Gewebe bei gleichzeitiger Erhöhung der Dosis im Zielvolumen weniger stark in Mitleidenschaft gezogen wird. Die steilen Dosisgradienten der Schwerionenstrahlung sowie die hohe Energieabgabe im Bragg-Peak bewirken, dass die Hochdosisregion auf ein räumlich scharf begrenztes Gebiet beschränkt werden kann (Kap. 2.3). Im Eingangskanal vor dem Bragg-Peak wird dagegen nur eine geringe Dosis appliziert. Zur Untersuchung der Dosisantwort von Polymergel-Dosimetern auf hoch-LET-Bestrahlung im Vergleich zur Dosisantwort auf niedrig-LET-Strahlung (Photonen) wurden kommerzielle BANG-Gele von MGS (MGS Research Inc., Guilford, Connecticut) an der GSI mit Photonen und  $^{12}\text{C}^{6+}$ -Schwerionen bestrahlt.

Zur Kalibration wurde eines der Gele mit 6 MV-Photonen mit Dosen zwischen 5 Gy und 100 Gy bestrahlt (gel\_121200). Um über die Tiefe eine konstante Dosis zu erreichen, wurde diese Bestrahlung mittels zweier opponierender Felder mit jeweils der Hälfte der zu erreichenden Dosis eingebracht. Die Dosen der Schwerionenbestrahlung wurden für zwei weitere Gele mit der Bestrahlungsplanungssoftware TRiP [Jäk98, Krä00] für die Bragg-Peaks berechnet und entsprachen denen der Photonenbestrahlung. Durch die Wahl unterschiedlicher Ionenenergien im Eingangskanal von 135 MeV/u und 205 MeV/u wurden die Tiefenpositionen der Bragg-Peaks variiert. Die Bestrahlung wurde senkrecht zum ebenen Boden der Gefäße eingebracht. Die geplanten quadratischen Strahlquerschnitte hatten

eine Kantenlänge von 32 mm und setzen sich aus  $16 \times 16$  Pixeln zusammen, die einzeln ausgewählt und mit einem Pencil-Beam bestrahlt wurden.



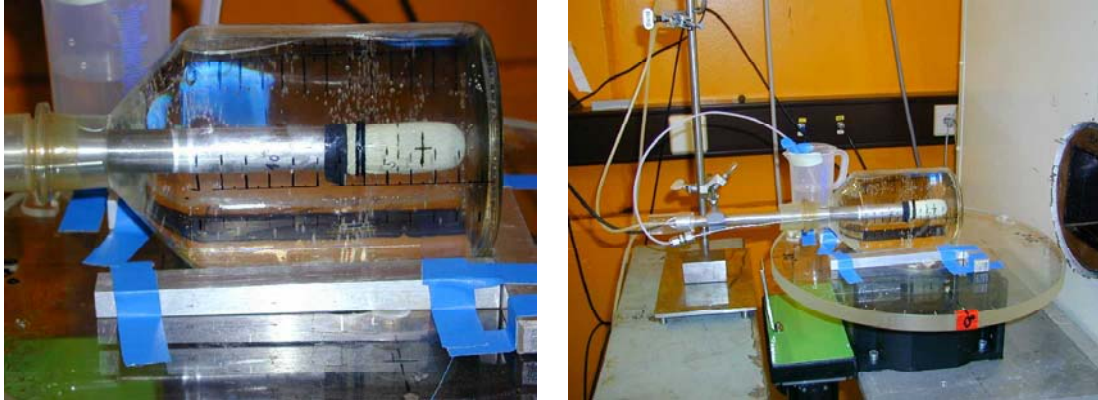
**Abbildung 3.8:** Links: Schwerionenbestrahlungsanlage an der Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI). Die zu bestrahlenden Gele werden an der Kopfposition positioniert und senkrecht durch den ebenen Boden des Gelbehälters bestrahlt. Rechts: Mit der Bestrahlungsplanungssoftware TRiP berechnete Tiefendosisverläufe für unterschiedliche Energien der  $^{12}\text{C}^{6+}$ -Schwerionen für eine Dosis von 10 Gy im Vergleich zu den mit MR-Messungen reproduzierten Dosen (aus [Ram0]).

### 3.3.4 Bor-Neutronen-Einfang-Therapie

Die im Vorfeld vorgestellten Bestrahlungstechniken der IMRT und der Schwerionenbestrahlung ermöglichen eine weitestgehende Beschränkung der Dosis auf das Zielvolumen, ein Einwirken der Strahlung vor und hinter dem Tumor auf gesundes Gewebe kann jedoch nicht verhindert werden. In der experimentellen Bor-Neutronen-Einfang-Therapie (BNCT) werden zwei Komponenten kombiniert, von denen jede für sich nur wenig schädigenden Einfluss auf die Zellen hat. Der erste Schritt ist die gezielte Anreicherung der Zellen im Zielgebiet mit einem Isotop des Elements Bor ( $^{10}\text{B}$ ). Der zweite Schritt, die Bestrahlung mit niederenergetischen Neutronen, löst im Tumor eine Einfangreaktion  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  aus, aus der hochenergetische, kurzreichweitige  $\alpha$ -Teilchen und Lithium hervorgehen, welche die Tumorzellen selektiv zerstören können und umliegendes Gewebe schonen. Diese BNC-Reaktion (*Bor-Neutron-Capture*) hat daher zur Folge, dass zur Neutronendosis eine Dosis  $D_{\text{BNC}}$  durch die Reaktionsprodukte hinzukommt.

Vor diesem Hintergrund wurde untersucht, ob mit den Mitteln der Gel-Dosimetrie die zusätzliche Dosis  $D_{\text{BNC}}$  detektiert werden kann [Sob01]. Hierzu wurden am DKFZ mit dem Negativ-Ionen-Zyklotron (MC 32 NI, Scanditronix, Uppsala, Schweden) ein Standard-PAG zur Bestimmung der reinen Neutronendosis sowie ein bordotiertes PAG mit Neutronen bestrahlt (die Herstellung dieser Gele wird in Anhang A kurz und in [Sob01] ausführlich geschildert). Der Vergleich der Tiefen-R2- bzw. der Tiefendosiskurven des dotierten und des undotierten Gels sollte bei bekanntem Zusammenhang  $R2(D)$  Rückschlüsse auf die zusätzliche Dosis  $D_{\text{BNC}}$  zulassen. Um die Abhängigkeit von  $D_{\text{BNC}}$  von der Bor-

konzentration bestimmen zu können, die der Theorie zufolge durch einen linearen Zusammenhang gekennzeichnet ist [Swe97], wurden mehrere Gele mit Borkonzentrationen  $c_{\text{Bor}} = 28, 41, 55, 83, 165$  und  $497$  ppm hergestellt und mit Neutronen bestrahlt. Zu jeder Konzentration wurde ebenfalls ein undotiertes Gel hergestellt und unter denselben Bedingungen bestrahlt.



**Abbildung 3.9:** Anordnung des Glasbehälters mit Wasser für die Kalibrationsmessung mit der Ionisationskammer, die in den Bildern von links in das Gefäß geschoben wird. Der Neutronenstrahl wird von rechts senkrecht auf den Boden des Glasgefäßes gelenkt und erzeugt eine Dosis von 5 Gy in einer Wassertiefe von 5 cm. Die Geometrie entspricht derjenigen bei der Bestrahlung der Gele.

Die Neutronen werden am Zyklotron des DKFZ durch Beschuss eines Berylliumtargets mit 32 MeV-Protonen erzeugt, die über Energien zwischen 4 MeV und 15 MeV verfügen. Die Strahlparameter des Neutronenstrahls mit einem quadratischem Querschnitt von  $13 \times 13 \text{ cm}^2$  wurden so gewählt, dass in einer Tiefe von 5 cm eine Dosis von 5 Gy auftritt. Zu Kalibrationszwecken wurde mit einer Ionisationskammer (PTW, Freiburg) eine Referenzmessung durchgeführt, wofür ein Glasbehälter mit den Abmessungen der Gelgefäße mit Wasser gefüllt und durch den Boden mit Neutronen bestrahlt wurde (Abb. 3.9). Die Kammer wurde axial in Strahlrichtung durch das Gefäß geführt, um den Tiefendosisverlauf zu ermitteln. Die mit dotiertem und undotiertem Gel gefüllten Gefäße wurden in derselben Geometrie bestrahlt, wie aus Abbildung 3.9 ersichtlich.

Um den Einfluss der Borsäure auf die Relaxationsrate des unbestrahlten Gels zu bestimmen, wurden zu je 250 ml 6 Gele mit den oben aufgeführten Borkonzentrationen und ein zusätzlicher Ansatz ohne Bordotierung hergestellt. Da diese Gele nicht bestrahlt werden sollten, wurde auf die Zugabe der Monomere verzichtet und der Gelatineanteil auf 94 Gew.% erhöht.





# Kapitel 4 Ergebnisse

## 4.1 Sequenzentwicklung

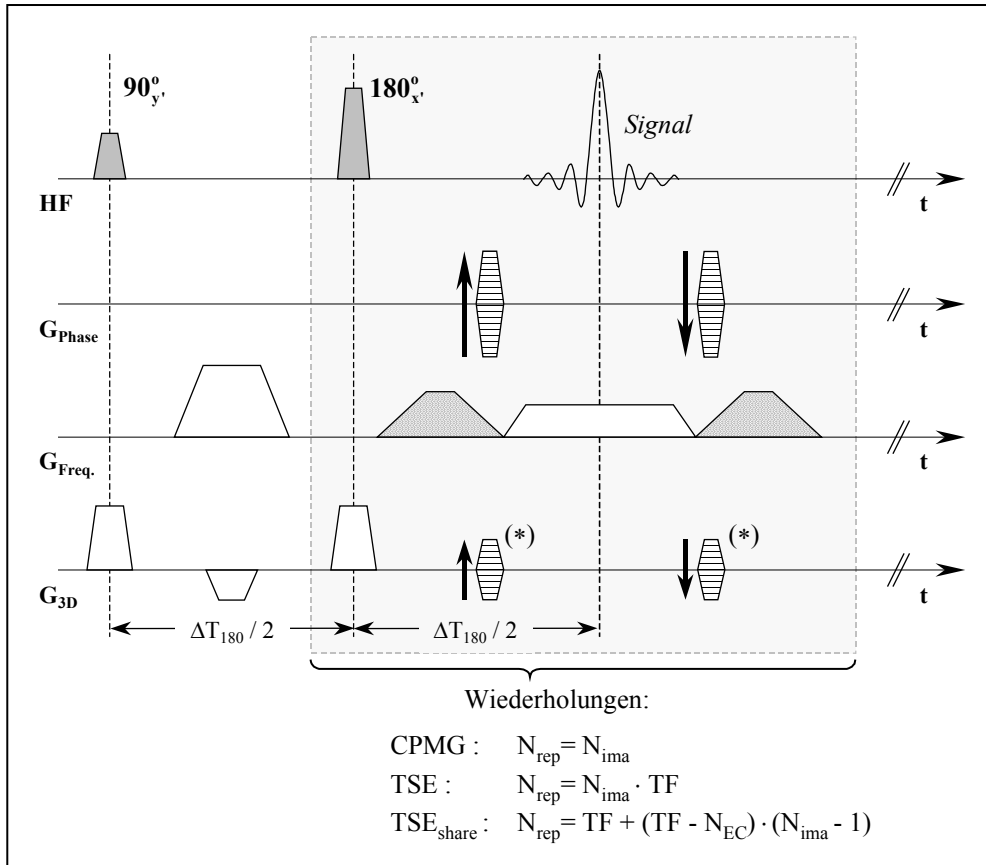
Als Standardverfahren diente in der MR-Polymergel-Dosimetrie bisher eine CPMG-Technik. Diese liefert gute Ergebnisse, ist aber aufgrund der sehr langen Messzeiten gerade vor dem Hintergrund des klinischen Einsatzes nur bedingt für die Strahlentherapie geeignet. In dieser Arbeit wurden neben CPMG- zur Verkürzung der Messzeit auch TSE- und TGSE-Sequenzen weiterentwickelt, von denen CPMG und TSE reine Spinecho-Techniken sind, während TGSE zusätzlich Gradientenechos zur Bildaufnahme nutzt. Die unterschiedlichen Sequenztypen bieten verschiedene Ansatzpunkte zur Optimierung vor dem Hintergrund der folgenden Kriterien:

- Abhängigkeit der ermittelten Relaxationsrate  $R_2$  von der Dosis
- Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR)
- Räumliche Auflösung
- Akquisitionszeit  $T_A$
- Homogenität der  $R_2$ -Bestimmung über das *Field-of-View* (FOV)
- Artefaktanfälligkeit
- Anzahl der bei fester Repetitionszeit  $TR$  messbaren Schichten ( $N_{slc}$ )

Das grundlegende Prinzip der einzelnen Methoden wurde schon in Kapitel 3.1 zusammengefasst. Im Folgenden werden zusätzliche Modifikationen der jeweiligen Standardtechniken und -parameter beschrieben und deren Hintergrund erläutert. Die Sequenzen wurden zur Verwendung auf einem Siemens Magnetom VISION 1,5 T Ganzkörper MR-Tomographen mit der Standard-Kopfspule programmiert.

### 4.1.1 Carr-Purcell-Meiboom-Gill

Nach dem in Kapitel 3.1.2 beschriebenen und in Abbildung 4.1 dargestellten CPMG-Schema wurden Sequenzen entwickelt, die sich in der Auslesezeit  $T_{RO}$  und in der Aufnahmetechnik der Spinechos unterscheiden. Allen Sequenzen ist gemein, dass pro Schicht eine Serie von 16 Bildern zu unterschiedlichen Echozeiten aufgenommen wird, aus denen, wie in Kapitel 3.1.7 beschrieben, R2-Karten berechnet werden. Die bestmögliche räumliche Auflösung wurde, angelehnt an die Anforderungen der Strahlentherapie, für die CPMG-Sequenzen mit einer Bildpunktgröße von  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  bei einer  $256 \times 256$ -Matrix und einer Schichtdicke von 3 mm festgelegt.



**Abbildung 4.1:** Sequenzschema für CPMG und TSE. Um den Auslesegradienten in Richtung der Frequenzkodierung werden symmetrisch Spoilergradienten geschaltet, um stimulierte Echos zu unterdrücken. Der grau hinterlegte Bereich wird, wenn  $N_{ima}$  Bilder aufgenommen werden sollen, bei CPMG  $N_{rep} = N_{ima}$  mal wiederholt, bei TSE mit einem Turbo-Faktor TF um diesen Faktor öfter, während  $N_{rep}$  bei TSE mit Echosharing durch eine komplexere Funktion berechnet wird. Der Phasenkodiergradient (\*) in 3D-Richtung entfällt bei 2D-Techniken.

### Länge der Echozüge

Abbildung 4.1 zeigt schematisch den Aufbau der CPMG-Sequenzen, der abgesehen von den Spoilergradienten dem Standard-CPMG-Schema entspricht. Um  $N_{ima}$  Bilder aufzunehmen, muss der grau hinterlegte Teil des Schemas  $N_{ima} = N_{180}$  mal wiederholt werden. Mit einem zeitlichen Abstand  $\Delta T_{180}$

zwischen zwei 180°-Pulsen ergibt sich für die Länge des Echozuges<sup>V</sup> eine Zeit  $T_{EZ}$ , aus der sich bei gegebener Repetitionszeit  $TR$  die Anzahl der messbaren Schichten über  $N_{slc} = TR / T_{EZ}$  ergibt.

$$T_{EZ}^{CPMG} = N_{180} \cdot \Delta T_{180} + \Delta T_{180} / 2 + t_{const} = (N_{ima} + 1/2) \cdot \Delta T_{180} + t_{const} \quad (4.1)$$

Die Konstante  $t_{const}$  beschreibt Warte- oder Schaltzeiten etwaiger Gradienten vor der 90°-Anregung und nach einer Periode  $\Delta T_{180}$  nach dem letzten 180°-Puls, in der sowohl in den CPMG- als auch in den TSE- und TGSE-Sequenzen Gradienten zur Dephasierung von Restmagnetisierung geschaltet werden. Mit etwa 50 ms ist  $t_{const}$  in Gleichung (4.1) daher nicht zu vernachlässigen. In Tabelle 4.1 findet sich eine Übersicht über die Längen der Echozüge unterschiedlicher Sequenzen.

**Tabelle 4.1:** Übersicht über die CPMG-Sequenzen mit entsprechenden Parametern. Die maximal mögliche räumliche Auflösung ist auf  $1 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$  beschränkt.

Sequenz	$N_{ima}$	$\Delta TE^{eff}$ [ms]	max $TE^{eff}$ [ms]	$T_{RO}$ [μs]	$T_{EZ}$ [ms]
CPMG (Standard)	16	11	176	2560	232
	16	12	192	3840	248
	16	12	192	5120	248
CPMG_2EC	16	22	352	3840	408
	16	24	384	3840	440
	16	25	374	5120	440

### Länge und Amplitude der Phasenkodiergradienten

Durch die Länge  $T_{ph}$  der Phasenkodiergradienten wird  $\Delta T_{180}$  und damit auch  $T_{EZ}$  direkt beeinflusst.  $T_{ph}$  hängt bei fester Auflösung direkt mit der Gradientenstärke zusammen. Werden stark unterschiedliche Gradienten kurz nacheinander geschaltet, so können Wirbelströme im Kryotank des Magneten verursacht werden, welche die R2-Messung beeinträchtigen können (s.u., Kap. 4.2.4.2). Durch die räumliche Auflösung ist der Betrag des Produkts  $G_{ph} \cdot T_{ph}$  festgelegt (Gl. (2.55)), so dass die Reduzierung der Amplitude eine Verlängerung von  $T_{ph}$  bedeutet. Für die Programmierung der Sequenzen wurde die maximale Amplitude der Gradienten auf 70 % des technisch erlaubten Maximalwertes beschränkt, so dass die benötigte Schaltzeit nur wenig vergrößert werden musste.

Bei der für CPMG gewählten besten räumlichen Auflösung lassen sich bei  $T_{RO} = 3840 \text{ μs}$  Abstände zwischen zwei 180°-Pulsen von  $\Delta T_{180} \geq 10 \text{ ms}$  realisieren. Da hierzu die technisch erlaubte Grenze der Gradientenstärke von 25 mT/m ausgenutzt werden muss, besteht die Gefahr, dass die erwähnten Wirbelstromartefakte auftreten. Um dies zu vermeiden, wurden geringere Gradientenstärken gewählt, so dass die Sequenzen für die Untersuchungen Echoabstände von 12 ms aufweisen.

### Auslesezeiten $T_{RO}$

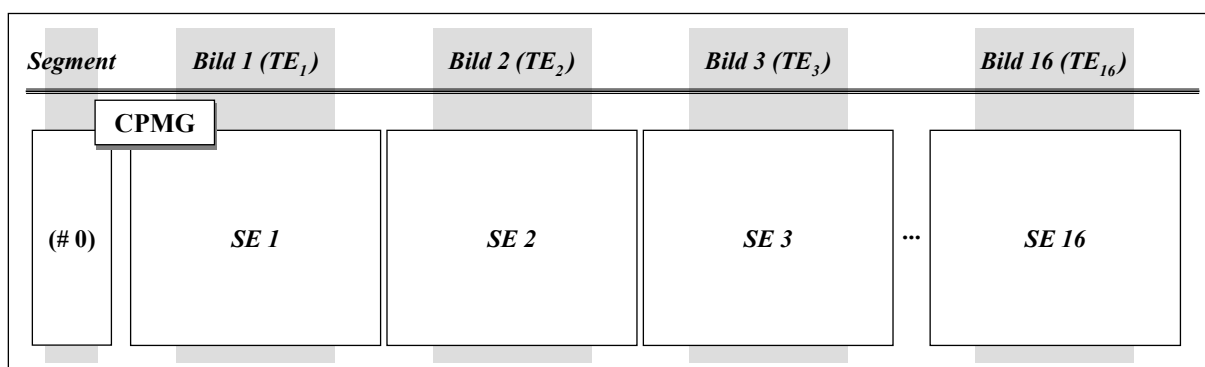
Die Auslesezeiten  $T_{RO}$  beeinflussen das Signal-zu-Rausch-Verhältnis SNR (Gl. (2.56)) und wurden zu 2560 μs, 3840 μs und 5120 μs gewählt. Dabei wurden die Sequenzen mit 2560 μs und 5120 μs Aus-

<sup>V</sup> Der Echozug wird definiert als der zeitliche Abstand zwischen dem Beginn des ersten Schichtselektionsgradienten für den 90°-Anregungspuls und dem Ende letzten Gradienten (in der Regel ein Spoilergradient zur Dephasierung von Restmagnetisierung).

lesezeit für die Tests am Präzisionsphantom herangezogen. Da die Ergebnisse der Messungen am Präzisionsphantom (Kap. 4.2) zeigten, dass die Techniken mit  $T_{RO} = 3840 \mu s$  gut für die Dosimetrie geeignet sind, wurden die Experimente zur Dosimetrie ausschließlich mit  $T_{RO} = 3840 \mu s$  durchgeführt.

## Vernachlässigung der ungeraden Echos

Neben den Experimenten mit den Standard-CPMG-Verfahren wurde untersucht, ob die Problematik der Pulswinkelfehler (Kap. 3.1.6) dadurch umgangen werden kann, dass nur die geraden Spinechos zur Bilderzeugung eingesetzt werden, während die restlichen (ungeraden) Echos nicht aufgenommen werden. Die entsprechenden Sequenzen basieren auf der in Tabelle 4.1 beschriebenen ‘CPMG (Standard)’, in der zur Erzeugung von ‘CPMG\_2EC’ der Echozug verlängert und jede zweite Datenaufnahme entfernt wurde, so dass sich der effektive Echoabstand zwischen den Bildern verdoppelt. Im Folgenden werden diese Techniken wie in der Tabelle mit ‘CPMG\_2EC’ bezeichnet.



**Abbildung 4.2:** Sortierung der Spinechos in die Hologramme der einzelnen Bilder für CPMG. ‘SE i’ symbolisiert das i-te Spinecho eines TR-Zyklus nach der 90°-Anregung. Aufeinander folgende Spinechos werden in aufeinander folgende Hologramme sortiert. Die den jeweiligen Bildern zugeordnete Echozeit entspricht der Echozeit des jeweiligen Spinechos. Die horizontale Achse repräsentiert sowohl die Zeit (aufeinander folgende Bilder werden zu unterschiedlichen Zeiten aufgenommen) als auch die Ausleserichtung  $k_x$ . Die vertikale Achse dagegen symbolisiert die Phasenkodierichtung  $k_y$ .

### 4.1.2 Turbo-Spin-Echo

Aufbauend auf der in den Grundlagen beschriebenen TSE-Methode wurden mehrere Sequenzen entwickelt, die neben unterschiedlichen Turbo-Faktoren TF auch unterschiedliche Methoden der Einsortierung der Echos in die Segmente des k-Raums aufweisen. Die Auswahl der Turbo-Faktoren wurde auf einen Bereich zwischen  $TF = 3$  und  $TF = 9$  beschränkt, da größere TF zu lange Echozüge  $T_{EZ}$  (Gl. (4.2)) und zu große Abstände der effektiven Echozeiten  $TE^{\text{eff}}$  (Gl. (4.5)) bewirken. Zu große TF haben desweiteren zur Folge, dass das Signal schon innerhalb eines k-Raums in Phasenkodierichtung stark abfällt und es sowohl zu einer Verschmierung einzelner Punkte bzw. scharfer Übergänge als auch zu Signalverlusten kommen kann (Kap. 4.2.2). Die räumliche Auflösung der TSE-Sequenzen wurde wie bei CPMG mit einer minimalen Voxelgröße von  $1 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$  bei einer maximalen Matrixgröße von  $256 \times 256$  Bildpunkten festgesetzt.

## Länge der Echozüge

Um die für  $N_{\text{ima}}$  Bilder benötigte Anzahl von  $180^\circ$ -Pulsen zu schalten und die entsprechenden Daten aufzunehmen, wird nach dem ersten  $180^\circ$ -Puls eine minimale Echozuglänge  $T_{\text{EZ}}$  benötigt:

$$T_{EZ}^{TSE} = N_{180} \cdot \Delta T_{180} + \Delta T_{180} / 2 + t_{\text{const}} = (TF \cdot N_{\text{ima}} + \frac{1}{2}) \cdot \Delta T_{180} + t_{\text{const}} \quad (4.2)$$

Die Konstante  $t_{\text{const}}$  beinhaltet dieselben Parameter wie bei CPMG.  $T_{EZ}$  wird bei einer typischen Wahl der Parameter  $N_{\text{ima}} = 16$  und  $TF = 5$  schnell sehr lang (Tab. 4.2). Eine Minimierung von  $T_{EZ}$  kann bei vorgegebenen  $TF$  und  $N_{\text{ima}}$  über eine Reduzierung von  $\Delta T_{180}$  und  $N_{180}$  realisiert werden und ist aus folgenden Gründen wünschenswert:

- Die Zeit  $TR - T_{EZ}$  nach der Aufnahme des letzten Spinechos kann genutzt werden, um zusätzliche Schichten aufzunehmen:  $N_{\text{sle}} = TR / T_{EZ}$ .
- Ein großes  $T_{EZ}$  impliziert, dass die letzten Spinechos zu relativ späten Echozeitpunkten aufgenommen werden. Für große Echozeiten ist das exponentiell zerfallende Signal je nach  $T_2$  unter Umständen so klein, dass es in die Größenordnung des Rauschens fällt ( $T_{EZ}$  liegt für  $TF = 5$ ,  $N_{\text{ima}} = 14$  und einem typischen  $\Delta T_{180}$  von 12 ms bei 840 ms, während  $T_2$  in mit hochdosierten Photonen bestrahlten Regionen eines Gels auf unter 200 ms sinken kann).
- Neben dem zeitlichen Problem ist auch ein programmiertechnisches Problem mit der Länge des Echozuges verknüpft: Die Sequenz wird vor der Ausführung in einem in der Größe begrenzten Buffer ('sequence buffer') zwischengespeichert. Da die Größe der Sequenz bzw. die Anzahl der Zeilen im Buffer direkt von der Länge des Echozuges abhängt, ist letztendlich die Größe  $TF \cdot N_{\text{ima}}$  bzw. die für eine bestimmte Anzahl von Bildern  $N_{\text{ima}}$  benötigte Anzahl von Inversionen  $N_{180}$  zu reduzieren.

Eine weitestgehende Minimierung von  $T_{EZ}$  durch Variation von  $\Delta T_{180}$  und  $N_{180}$  war daher eines der Ziele der TSE-Sequenzentwicklung. Während  $\Delta T_{180}$  nach Gleichung (4.6) von mehreren Parametern abhängt, bleibt für  $N_{180}$  nur der Einsatz der 'Echosharing'-Technik, die im Folgenden erläutert werden soll.

#### *Variation von $N_{180}$ : Echosharing*

Die einzige Möglichkeit, bei festem  $N_{\text{ima}}$  und  $TF$  die Anzahl der  $180^\circ$ -Pulse zu reduzieren, liegt in der Erweiterung des TSE-Schemas anhand der 'Echosharing'-Technik [Lis92]. Hierbei werden die Daten eines bestimmten Segmentes des Hologramms  $h_i$  in das entsprechende Segment des Hologramms  $h_{i+1}$  des nächsten Bildes kopiert (Abb. 4.3). Dies hat zur Folge, dass pro Kopiervorgang ein Spinecho weniger erzeugt werden muss, was jeweils einen  $180^\circ$ -Puls einspart. Damit verkürzt sich der Echozug wegen der Linearität mit  $N_{180}$  (Gl. (4.2)):

$$\text{ohne echo-sharing:} \quad N_{180} = N_{\text{ima}} \cdot TF \quad (4.3)$$

$$\text{mit echo-sharing:} \quad N_{180} = TF + (TF - N_{\text{EC}}) \cdot (N_{\text{ima}} - 1) \quad (4.4)$$

Die Verkleinerung von  $N_{180}$  hat zusätzlich den Vorteil, dass für die gleiche Anzahl von Bildern weniger HF-Energie in das Phantom bzw. das Gel gestrahlt wird<sup>VII</sup>.

Da die  $T_2$ -Wichtung durch die zentralen Segmente des  $k$ -Raums dominiert wird, wird das Echosharing ausschließlich mit peripheren Segmenten praktiziert. Prinzipiell können daher sinnvollerweise maximal  $N_{\text{EC,max}} = (TF - 1) / 2$  Segmente bei ungeradem  $TF$  kopiert werden.

<sup>VII</sup> Die Verwendung einer TSE-Sequenz mit  $TF = 5$  und  $N_{\text{EC}} = 0$  mit 65 Inversionspulsen pro  $TR$ -Zyklus an einem Fricke-Gel hat dazu geführt, dass das Gel sich aufgrund der Erwärmung von den Gefäßwandungen löste.

**Tabelle 4.2:** Übersicht über die TSE-Sequenzen, die zum Vergleich des Einflusses von TF,  $N_{EC}$  und der Sortierung der aufgenommenen Echos in die Segmente für die Dosimetrie verwendet wurden. Alle Sequenzen verfügen über eine Auslesezeit von  $3840 \mu s$  und erlauben eine räumliche Auflösung von bis zu  $1 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$ . Für alle hier aufgeführten Sequenzen ist  $\Delta T_{180} = 10 \text{ ms}$ . Die unterschiedlichen Sortierungen der letzten Spalte werden im Abschnitt ‘Sortierung in den  $k$ -Raum’ erläutert.

TF	$N_{EC}$	$N_{ima}$	$N_{180}$	$\Delta TE^{eff}$ [ms]	max. $TE^{eff}$ [ms]	$T_{EZ}$ [ms]	Sortierung
3	0	16	42	30	470	536	linear
	0	16	42	30	470	536	meander
	1	16	29	20	320	386	echosharing
5	0	12	60	50	580	656	linear
	0	12	60	50	580	656	meander
	1	14	57	40	550	626	echosharing
	2	14	44	30	420	496	echosharing
7	0	9	63	70	600	686	linear
	0	9	63	70	600	686	meander
	1	10	61	60	580	666	echosharing
	2	10	52	50	490	576	echosharing
	3	10	43	40	400	486	echosharing
9	0	7	63	90	590	686	linear
	0	7	63	90	590	686	meander
	1	7	57	80	530	626	echosharing
	2	8	58	70	540	636	echosharing
	3	9	57	60	530	626	echosharing

Neben der Reduzierung von  $N_{180}$  hat der Einsatz des Echosharings den Vorteil, dass bei ungeradem TF die Auswirkungen eventueller Pulswinkelfehler unterdrückt werden. Pulswinkelfehler haben zur Folge, dass gerade Spinechos über das volle zu erwartende Signal verfügen, während das Signal der ungeraden Echos reduziert ist. Aus Abbildung 4.3 ist zu ersehen, dass sich ohne Nutzung des Echosharings gerade und ungerade Spinechos im zentralen Segment des  $k$ -Raums abwechseln. Je nach Anzahl der pro Bild kopierten Segmente  $N_{EC}$  und Segmentierung TF kann bewirkt werden, dass alle Echos im zentralen Segment entweder gerade oder ungerade sind (z.B. für  $TF = 5$  und  $N_{EC} = 1$ ) und so der Einfluss der Pulswinkelfehler reduziert ist. Die effektive Echozeit eines Bildes  $i$  wird wieder definiert durch die Echozeit des zentralen Segments:

$$TE_i^{eff} = \left( \frac{TF + 1}{2} + (TF - N_{EC}) \cdot (i - 1) \right) \cdot \Delta T_{180} \quad (4.5)$$

Die endliche Größe des Sequenzbuffers lässt bei höheren Turbo-Faktoren wegen des damit verbundenen größeren  $N_{180}$  nur die Aufnahme einer stark beschränkten Anzahl von Bildern zu. Es hat sich gezeigt, dass als Richtwert  $N_{180} < 65$  angenommen werden kann. Über Gleichung (4.4) lässt sich daraus bei festem TF und  $N_{EC}$  das maximale  $N_{ima}$  abschätzen. Im Rahmen der Arbeit wurde eine Reihe von TSE-Sequenzen mit unterschiedlichen TF und  $N_{EC}$  implementiert. Es wurde grundsätzlich das maximale  $N_{ima}$  gewählt, falls  $N_{ima} = 16$  nicht mehr realisierbar war (Tab. 4.2 und 4.3). Dabei wurden

diverse Kombinationen der Parameter im Hinblick auf minimale Akquisitionszeiten und räumliche Auflösung getestet. Während  $N_{EC}$  durch  $N_{EC} \leq (TF - 1)/2$  beschränkt ist, kann  $TF$  - abgesehen von der Forderung, dass  $N_{lin}$  ganzzahliges Vielfaches von  $TF$  sein muss - prinzipiell frei gewählt werden. Untersucht wurden nur ungerade  $TF$  zwischen 3 und 9.

#### Variation von $\Delta T_{180}$

Der zeitliche Abstand zwischen zwei  $180^\circ$ -Pulsen hängt ab von der Auslesezeit  $T_{RO}$ , der Länge  $T_{HF}$  der  $180^\circ$ -Pulse, den Schalt- und Anstiegszeiten der einzelnen Gradienten, zusammengefasst in  $T_{Grad}$ , und einer Totzeit  $t_T$ , die prinzipiell auf Null gesetzt werden kann:

$$\Delta T_{180} = T_{HF} + T_{RO} + T_{Grad} + t_T \quad (4.6)$$

Trotz der angestrebten Minimierung von  $\Delta T_{180}$  wurde für die hier verwendeten Sequenzen  $t_T$  jeweils so berechnet, dass sich Zeiten  $\Delta T_{180} \sim 1$  ms ergeben. Die daraus entstehende frei nutzbare Zeit wurde durch Spoilergradienten ausgenutzt. Da im Rahmen der Untersuchungen  $T_{HF}$  nicht variiert wurde, bleiben als beeinflussbare Parameter letztendlich nur die Schaltzeit der Phasenkodiergradienten  $T_{ph}$  und die Auslesezeit  $T_{RO}$ .

#### Länge und Amplitude der Phasenkodiergradienten

Die Auswahl der Parameter der Phasenkodiergradienten folgte derselben Argumentation wie die Überlegungen bei CPMG. Die Gradienten wurden daher auf maximal 70 % des technisch erlaubten Betrages programmiert, so dass die Verlängerung der Schaltzeiten keinen negativen Einfluss auf  $\Delta T_{180}$  nimmt.

#### Auslesezeiten $T_{RO}$

Wie schon bei CPMG wurden Sequenzen mit unterschiedlichen Auslesezeiten  $T_{RO} = 2560 \mu s$ ,  $3840 \mu s$  und  $5120 \mu s$  erstellt. Die Sequenzen mit  $T_{RO} = 2560 \mu s$  und  $5120 \mu s$  wurden ausschließlich mit einem Turbo-Faktor  $TF = 5$  implementiert und am Präzisionsphantom getestet. Basierend auf den Ergebnissen der entsprechenden Messungen (Kap. 4.2) wurde für die Sequenzen der Dosimetrieexperimente in Kapitel 4.4 eine Auslesezeit von  $3840 \mu s$  gewählt.

**Tabelle 4.3:** Übersicht über die TSE-Sequenzen zum Vergleich des Einflusses von  $T_{RO}$ . Für alle Sequenzen wurde ein Turbo-Faktor von 5 gewählt.

$T_{RO}$ [ $\mu s$ ]	$N_{EC}$	$N_{ima}$	$N_{180}$	$\Delta T_{180}$ [ms]	$\Delta TE^{eff}$ [ms]	max. $TE^{eff}$ [ms]	$T_{EZ}$ [ms]	Sortierung
2560	0	11	55	11	55	583	661	meander
	1	14	57	11	44	605	683	echosharing
3840	0	11	55	12	60	636	716	meander
	1	14	57	12	48	660	740	echosharing
5120	0	11	55	12	60	636	716	meander
	1	14	57	12	48	660	740	echosharing

### Sortierung in den k-Raum

Ohne Echosharing werden TF aufeinander folgende Spinechos unterschiedlich phasenkodiert und dadurch in aufeinander folgende Segmente des k-Raums eingeordnet (Abb. 4.3). Dabei werden zwei unterschiedliche Vorgehensweisen realisiert: Abwechselnd von oben nach unten und umgekehrt (meanderförmig, ' $TSE_{meand.}$ ') oder ausschließlich von oben nach unten (linear, ' $TSE_{lin.}$ '). Effektiv liegt der Unterschied dieser Vorgehensweisen darin, dass bei der linearen Methode zwischen zwei aufeinander folgenden Bildern große Sprünge im k-Raum zwischen dem 'untersten' Segment in Bild i zum 'obersten' Segment in Bild i+1 realisiert werden müssen. Dies hat zur Folge, dass sich die Amplituden der entsprechenden Gradienten maximal unterscheiden, so dass es zu Wirbelströmen und entsprechenden Artefakten kommen kann. Mit der meanderförmigen Sortierung wird dieser Effekt stark reduziert.

Segment	Bild 1 ( $TE_1$ )	Bild 2 ( $TE_2$ )	Bild 3 ( $TE_3$ )	Bild 16 ( $TE_{16}$ )
<b><math>TSE_{meand.}</math></b>				
# 0	SE 1	SE 10	SE 11	SE 80
# 1	SE 2	SE 9	SE 12	SE 79
# 2	<b>SE 3</b>	<b>SE 8</b>	<b>SE 13</b>	<b>SE 78</b>
# 3	SE 4	SE 7	SE 14	SE 77
# 4	SE 5	SE 6	SE 15	SE 76
<b><math>TSE_{lin.}</math></b>				
# 0	SE 1	SE 6	SE 11	SE 76
# 1	SE 2	SE 7	SE 12	SE 77
# 2	<b>SE 3</b>	<b>SE 8</b>	<b>SE 13</b>	<b>SE 78</b>
# 3	SE 4	SE 9	SE 14	SE 79
# 4	SE 5	SE 10	SE 15	SE 80
<b><math>TSE_{share}</math></b>				
# 0	SE 1	SE 9 → <b>Kopie v. SE 9</b>		SE 65
# 1	SE 2	SE 8	SE 10	SE 64
# 2	<b>SE 3</b>	<b>SE 7</b>	<b>SE 11</b>	<b>SE 63</b>
# 3	SE 4	SE 6	SE 12	SE 62
# 4	SE 5 → <b>Kopie v. SE 5</b>		SE 13 → <b>Kopie v. SE 61</b>	

**Abbildung 4.3:** Sortierung der Spinechos in die Hologramme der einzelnen Bilder für TSE (TF = 5) ohne ('*meand.*' und '*lin.*') und mit ('*share*') Echosharing ( $N_{EC} = 1$ ). 'SE i' symbolisiert das i-te Spinecho eines TR-Zyklus nach der 90°-Anregung. Die den jeweiligen Bildern zugeordnete Echozeit  $TE_i^{eff}$  entspricht der Echozeit des in das zentrale Segment einsortierten Spinechos. Die in  $TSE_{meand.}$  dokumentierte meanderförmige Sortierung lässt sich insofern variieren, als dass in *jedem* Bild die Segmente von oben nach unten aufgefüllt werden ('lineare' Sortierung). Die Bezeichnungen und Achsen entsprechen denen der äquivalenten Darstellung für CPMG in Abbildung 4.2.

Auch mit Echosharing werden aufeinander folgende Spinechos in aufeinander folgende Segmente sortiert. Die Daten aus  $N_{EC}$  Randsegmenten werden in die entsprechenden Segmente des Hologramms des nächsten Bildes kopiert, wie in Abbildung 4.3 (' $TSE_{share}$ ') für  $N_{EC} = 1$  und TF = 5 dokumentiert. Um große Sprünge zwischen Segmenten im k-Raum zu vermeiden, wird in den Sequenzen mit Echo-



sharing die meanderförmige Methode wie in  $TSE_{\text{meand.}}$  angewandt. Für jedes TF wurden Sequenzen ohne Echosharing mit sowohl linearer als auch meanderförmiger Sortierung und mit Echosharing mit  $N_{\text{EC}} < TF / 2$  programmiert.

### 4.1.3 Turbo-Gradienten-Spin-Echo

Als optional hochauflösende Techniken wurden mehrere TGSE-Sequenzen entwickelt. Wie bei TSE ist der k-Raum segmentiert, so dass innerhalb eines TR-Zyklus TF Zeilen pro Bild aufgenommen werden können. Im Unterschied zu TSE werden bei TGSE nach jedem einzelnen  $180^\circ$ -Puls TF Echos aufgenommen. Von diesen ist nur eines ein Spinecho, während die restlichen TF-1 Echos Gradientenechos sind. Das Signal der Gradientenechos zerfällt typischerweise exponentiell mit einer Zeitkonstanten  $T_2^*$ , so dass das resultierende Bild durch einen Mischkontrast aus  $T_2$  und  $T_2^*$  geprägt wird. Bei einem Turbo-Faktor TF wird ein Anteil  $(TF-1)/TF$  des k-Raums durch Gradientenechos erzeugt, während die Spinechos nur einen Anteil  $1/TF$  ausmachen. Um den  $T_2^*$ -Anteil nicht zu groß werden zu lassen, wurden nur ungerade Turbo-Faktoren  $\leq 7$  realisiert. Da  $TF = 7$  bedeutet, dass das Verhältnis von Gradientenechos zu Spinechos mit 6:1 relativ hoch liegt und zusätzlich zum  $T_2^*$ -Effekt mit Gradientenechos aufgenommene Bilder anfälliger für Suszeptibilitätsartefakte sind, wurde diese Einstellung nur am Rande behandelt.

Im Unterschied zu CPMG und TSE wurden zusätzlich zu den Sequenzen mit einer räumlichen Auflösung von  $1 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$  ( $256 \times 256$ -Matrix) Sequenzen mit hoher Auflösung von  $0,5 \times 0,5 \times 3 \text{ mm}^3$  ( $512 \times 512$ -Matrix) programmiert.

**Tabelle 4.4:** Übersicht über die TGSE-Sequenzen mit entsprechenden Parametern. Alle Sequenzen wurden am Präzisionsphantom getestet, die fett und kursiv markierten wurden außerdem für die Experimente am Gelphantom verwendet.

TF	$T_{\text{RO}}$ [μs]	$N_{\text{ima}}$	Matrix	$\Delta T E^{\text{eff}}$ [ms]	max. $T E^{\text{eff}}$ [ms]	$T_{\text{EZ}}$ [ms]
3	3840	14	256	21	294	356
	3840	16	512	24	336	399
5	2560	16	512	31	496	563
	<b>3840</b>	<b>14</b>	<b>256</b>	<b>30</b>	<b>420</b>	<b>486</b>
	<b>3840</b>	<b>14</b>	<b>512</b>	<b>35</b>	<b>490</b>	<b>559</b>
	5120	16	512	42	672	744
7	<b>3840</b>	<b>14</b>	<b>256</b>	<b>40</b>	<b>560</b>	<b>631</b>
	<b>3840</b>	<b>14</b>	<b>512</b>	<b>45</b>	<b>630</b>	<b>704</b>

#### Länge der Echozüge

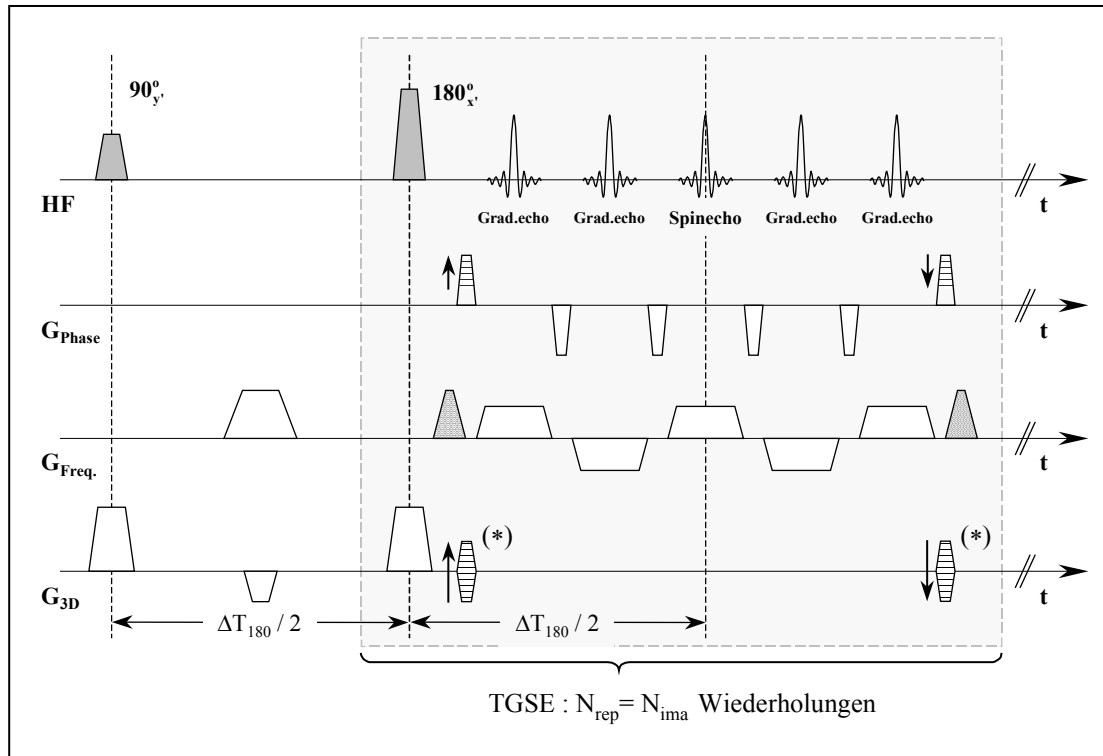
Für die Aufnahme von  $N_{\text{ima}}$  Bildern werden in einem TR-Zyklus zwischen zwei  $90^\circ$ -Anregungen  $N_{180} = N_{\text{ima}}$   $180^\circ$ -Pulse geschaltet. Prinzipiell bedeutet das – unter der Voraussetzung  $\Delta T_{180}^{\text{TGSE}} = \Delta T_{180}^{\text{TSE}}$  – eine Verkürzung der Echozuglänge  $T_{\text{EZ}}$  gegenüber TSE um den Faktor TF. Diese Voraussetzung ist mit vertretbaren Messparametern allerdings nicht realisierbar: Wie Abbildung 4.4 deutlich macht, müssen zwischen zwei  $180^\circ$ -Pulsen TF Auslesephasen positioniert werden. Bei

$T_{RO} = 3840 \mu s$  und  $TF = 5$  ergeben sich für eine räumliche Auflösung in-plane von  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  minimale Abstände zwischen zwei  $180^\circ$ -Pulsen von  $\Delta T_{180}^{TGSE} = 30 \text{ ms}$ . Trotzdem ist der Echozug bei TGSE gegenüber TSE verkürzt, wenn auch nicht um den Faktor  $TF$ :

$$T_{EZ}^{TGSE} = N_{180} \cdot \Delta T_{180} + \Delta T_{180}/2 + t_{\text{const}} = (N_{\text{ima}} + 1/2) \cdot \Delta T_{180} + t_{\text{const}} \quad (4.7)$$

### Länge und Amplitude der Phasenkodiergradienten

Die Phasenkodiergradienten und deren Schaltzeiten wurden nach denselben Kriterien wie bei CPMG ausgewählt.



**Abbildung 4.4:** Sequenzschema für TGSE. Symmetrisch um das Spinecho, das zentral zwischen zwei  $180^\circ$ -Pulsen liegt, werden für  $TF = 5$  beidseitig jeweils zwei Gradientenechos aufgenommen. Die negativen Gradienten in Phasenkodierrichtung wählen die einzelnen Segmente des k-Raums aus, bevor nach dem letzten Gradientenecho die Phasenkodierung wieder zurückgenommen wird. Spoilergradienten in Ausleserichtung werden unmittelbar vor dem ersten und nach dem letzten Gradientenecho eingesetzt. Der Phasenkodiergradient (\*) in 3D-Richtung entfällt für 2D-Techniken.

### Auslesezeiten $T_{RO}$

Es wurden für die TGSE-Sequenzen wie bei CPMG und TSE für die vorbereitenden Messungen am Präzisionsphantom Auslesezeiten von  $2560 \mu s$ ,  $3840 \mu s$  und  $5120 \mu s$  gewählt. In Analogie zu CPMG und TSE wurde schließlich wegen der Ergebnisse der Phantomexperimente und um die Vergleichbarkeit mit CPMG und TSE sicherzustellen für die Dosimetrieexperimente eine Auslesezeit von  $3840 \mu s$  festgesetzt.

### Sortierung in den k-Raum

$TF$  aufeinander folgende Echos werden wie bei TSE mit 'linearer' Sortierung und wie in Abbildung 4.5 angedeutet in aufeinander folgende Segmente sortiert. Während die Gradientenechos dabei

die peripheren Segmente auffüllen, werden Spinechos ausschließlich in die zentralen Segmente des k-Raums eingeordnet, so dass die Echozeit des entsprechenden Spinechos letztendlich die effektive Echozeit des Bildes definiert.

Segment	Bild 1 ( $TE_1$ )	Bild 2 ( $TE_2$ )	Bild 3 ( $TE_3$ )	Bild 16 ( $TE_{16}$ )
	TGSE			
# 0	GE 1	GE 5	GE 9	GE 61
# 1	GE 2	GE 6	GE 10	GE 62
# 2	<b>SE 1</b>	<b>SE 7</b>	<b>SE 11</b>	<b>SE 16</b>
# 3	GE 3	GE 7	GE 11	GE 63
# 4	GE 4	GE 8	GE 12	GE 64

**Abbildung 4.5:** Sortierung der Spinechos in die Hologramme der einzelnen Bilder für TGSE ( $TF = 5$ ). ‘GE  $i$ ’ symbolisiert das  $i$ -te Gradientenecho eines TR-Zyklus nach der  $90^\circ$ -Anregung. Die den jeweiligen Bildern zugeordnete Echozeit  $TE_i^{\text{eff}}$  entspricht der Echozeit des in das zentrale Segment einsortierten Spinechos  $SE_i$ . Die Bezeichnungen und Achsen entsprechen denen der äquivalenten Darstellung für CPMG in Abbildung 4.2.

#### 4.1.4 Spoilergradienten

Zusätzlich zu den standardisierten Auslese-, Phasenkodier- und Schichtselektionsgradienten kommen in allen Techniken Spoilergradienten zum Einsatz, um stimulierte Echos zu unterdrücken. Diese werden unmittelbar vor und nach dem  $180^\circ$ -Inversionspuls mit identischer Amplitude  $G_{\text{sp}}$  und Schaltzeit  $T_{\text{sp}}$  platziert (Abb. 4.1 und 4.4).  $G_{\text{sp}}$  und  $T_{\text{sp}}$  sind prinzipiell frei wählbar und wurden so berechnet, dass die resultierende Phase  $G_{\text{sp}} \cdot T_{\text{sp}}$  maximal wird. Dabei musste für die Wahl von  $T_{\text{sp}}$  berücksichtigt werden, dass sich der Spoilergradient weder mit dem Schichtselektionsgradienten noch mit dem Auslesegradienten überlappt. Mit der Festlegung der Bandbreite und der räumlichen Auflösung bleibt nur wenig Spielraum für die Schaltzeiten der entsprechenden Gradienten. Im Wesentlichen schränkt nur noch die Wahl der Echozeiten bzw. der Abstand  $\Delta T_{180}$  der  $180^\circ$ -Pulse die Schaltzeit  $T_{\text{sp}}$  ein.  $T_{\text{sp}}$  soll letztendlich die Totzeit zwischen dem Ende des Schichtselektionsgradienten und dem Beginn des Auslesegradienten ausfüllen. Da parallel zu  $G_{\text{sp}}$  der Phasenkodiergradient  $G_{\text{ph}}$  geschaltet wird, ergibt sich für den Betrag von  $G_{\text{sp}}$  aus technischen Gründen (Anhang C) die Einschränkung

$$\sqrt{(G_{\text{sp}})^2 + (G_{\text{ph}})^2} < 25 \frac{\text{mT}}{\text{m}}. \quad (4.8)$$

Die in den Sequenzen realisierten Spoilergradienten nutzen die technischen Möglichkeiten des Scanners nicht voll aus, da aufeinander folgende, stark variierende Gradienten in der Regel Wirbelströme verursachen, die zu Fehlern der R2-Bestimmung führen können (Kap. 4.2.4).

#### 4.1.5 HF-Anregung

Als HF-Anregungspulse werden ausschließlich schichtselektive Standard-Siemens-HF-Pulse für eine Dauer von  $T_{\text{HF}} = 2560 \mu\text{s}$  eingesetzt. Die minimale Schichtdicke ist bei allen Techniken auf 3 mm festgesetzt. Um den Einfluss der Inhomogenitäten des  $B_1$ -Feldes zu reduzieren, wurde auch den TSE- und

TGSE-Sequenzen das in Kapitel 3.1.2.2 erläuterte Verfahren von Meiboom und Gill zugrunde gelegt, bei dem die  $90^\circ$ -Anregungspulse die Magnetisierung um die  $y'$ -Achse des rotierenden Koordinatensystems drehen, während die  $180^\circ$ -Inversionspulse eine Drehung um die  $x'$ -Achse bewirken.

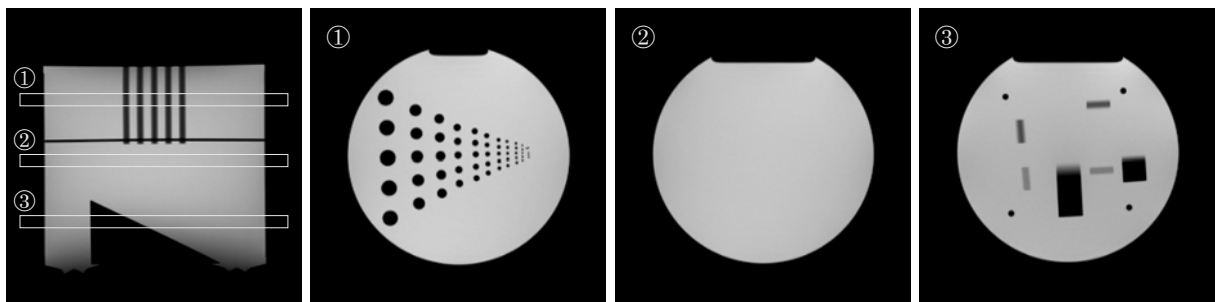
## 4.2 Messungen am Präzisionsphantom

Die Erfüllung der Forderung nach T2-gewichteten Bildern, aus denen sich R2-Karten berechnen lassen und die mit hoher räumlicher Auflösung in kurzer Zeit aufzunehmen sind, reicht nicht aus, um einen Einsatz der entsprechenden Sequenz in der Gel-Dosimetrie zu rechtfertigen. Die entwickelten Sequenzen, die diese ersten Forderungen erfüllen, wurden daher am Präzisionsphantom sowohl qualitativ auf Bildartefakte und Unterscheidbarkeit von Strukturen hin untersucht als auch quantitativ in Hinblick auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis, das R2-Werteniveau sowie die Stabilität von R2 in homogenen Regionen. Mit besonderem Nachdruck wurde die Homogenität der Relaxationsrate R2 in Frequenz- und Phasenkodierichtung betrachtet. Das Ziel dieser Untersuchungen war es, zunächst für jede der drei angewandten Messtechniken einen für die Gel-Dosimetrie optimalen Satz von Parametern zu finden. Mit der CPMG-Technik als Standardverfahren werden im Anschluss daran die einzelnen optimierten Techniken miteinander verglichen.

### 4.2.1 Messprotokoll

Im Präzisionsphantom wurden in einem Abstand von 40 mm drei parallele, transversal orientierte Schichten positioniert, deren Schichtdicke jeweils 5 mm betrug (Abb. 4.6). Die beiden Randschichten in Bereichen mit Strukturen aus Plexiglasstäben bzw. -keilen und -platten erlauben Untersuchungen bzgl. räumlicher Auflösung und möglicher Artefakte der Sequenzen. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis, die Konstanz der R2-Profile in Auslese- und Phasenkodierichtung sowie die Streuung  $\sigma(T2)$  der T2-Werte innerhalb einer ROI um den Mittelwert lassen sich anhand der mittleren Schicht im strukturlosen Gebiet des Phantoms ermitteln.

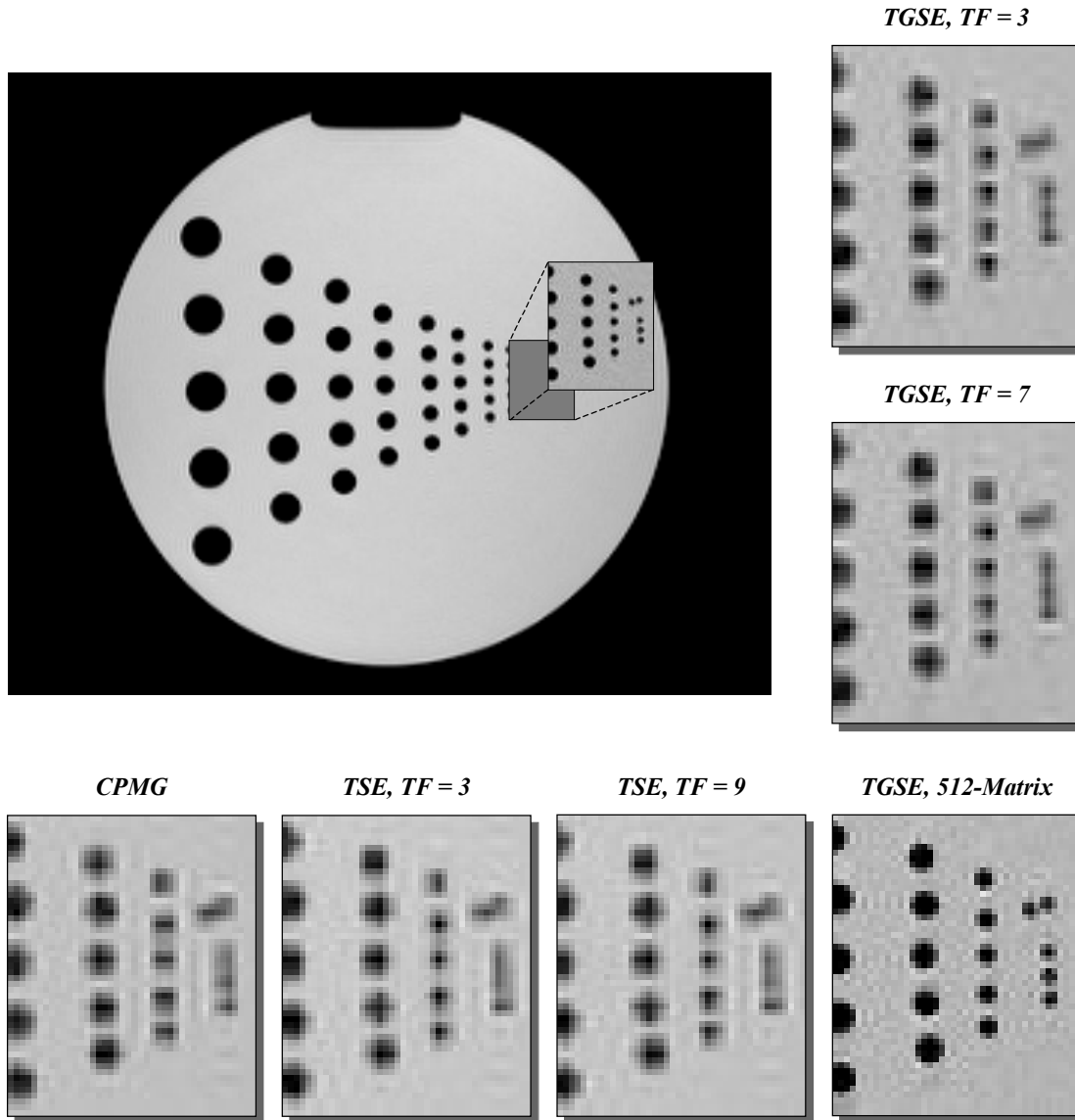
Um eine in-plane Auflösung von  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  zu erreichen, wurde ein Field-of-View (FoV) von 256 mm gewählt. Die Anzahl der Bildpunkte in Phasenkodierichtung bzw. die Anzahl der Zeilen der Bildmatrix  $N_{\text{lin}}$  muss ein ganzzahliges Vielfaches des Turbo-Faktors sein. Für  $TF = 3$  und  $TF = 5$  ist daher  $N_{\text{lin}} = 255$ , für  $TF = 7$  und  $TF = 9$  gilt  $N_{\text{lin}} = 252$ . Alle Messungen wurden mit 3 Akquisitionen und einer Repetitionszeit von 3000 ms durchgeführt.



**Abbildung 4.6:** Links: Positionierung der Schichten zur Untersuchung von Artefakten und räumlicher Auflösung (Randschichten ① und ③) sowie zur Bestimmung von Relaxationszeiten und Signal-zu-Rausch-Verhältnissen in homogenen Regionen (②). Die Schichten haben eine Dicke von 5 mm und einen Abstand von 40 mm.

## 4.2.2 Bildartefakte und Auflösung von Strukturen

Die Auflösung der einzelnen Sequenzen konnte anhand von Schicht ① in Abbildung 4.6 bestimmt werden. In den Bildern wurde hierzu eine Region mit Strukturen vergrößert und auf Artefakte und Unterscheidbarkeit der Strukturen hin untersucht.



**Abbildung 4.7:** Vergleich der räumlichen Auflösungen mit CPMG, TSE und TGSE ( $T_{RO} = 3840 \mu s$ ), aufgenommen mit einem FoV von 256 mm bei einer  $256 \times 256$ -Matrix (eine Ausnahme bildet die TGSE-Sequenz mit einer  $510 \times 512$ -Matrix). Die Auflösung der Strukturen ist für alle Techniken gleich gut und bei TSE und TGSE unabhängig vom Turbo-Faktor. Im Fall der TSE-Sequenzen wurde auch für unterschiedliche  $N_{EC}$  keine Abhängigkeit beobachtet. Die kleinsten Strukturen mit einer Ausdehnung von 1 mm können - die hochauflösende TGSE-Messung ausgenommen - nur schlecht unterschieden werden, die nächst größeren mit 1,5 mm Durchmesser sind dagegen gut zu differenzieren.

### Carr-Purcell-Meiboom-Gill

Reine Spinecho-Sequenzen sind relativ unanfällig und zeigen nur wenige Artefakte. Abbildung 4.7 zeigt ein CPMG-Bild des Präzisionsphantoms und die Vergrößerung einer Region mit Strukturen bestehend aus Plexiglasstäben mit einem minimalen Durchmesser von 1 mm. Die kleinsten Strukturen

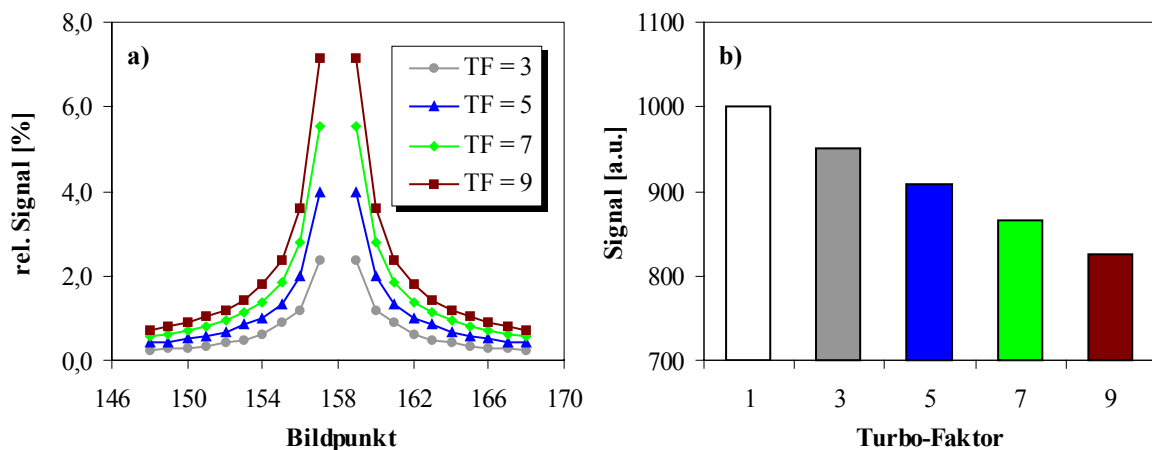
sind mit den gewählten Parametern (256 mm FoV, 256×256-Matrix,  $T_{RO} = 3840 \mu s$ ) schlecht zu unterscheiden, die nächst größeren mit Durchmessern von 1,5 mm sind dagegen gut voneinander zu trennen.

### Turbo-Spin-Echo

Da die TSE-Sequenzen ebenfalls reine Spinecho-Techniken sind, kommt es auch hier nur zu schwachen Artefakten. Lediglich die Segmentierung hat aufgrund des exponentiellen Signalabfalls im k-Raum eine Verschlechterung der Punktantwortfunktion zur Folge, die die Ausdehnung eines ursprünglich eindimensionalen Punktes nach der Bildrekonstruktion beschreibt. Der Signalverlust zwischen zwei nacheinander aufgenommenen Segmenten  $j$  und  $j+1$  hängt ab von der Relaxationszeit  $T_2$  und dem Echoabstand bzw. dem zeitlichen Abstand  $\Delta T_{180}$  zwischen zwei  $180^\circ$ -Pulsen:

$$S_{j+1} = S_j \cdot \exp(-\Delta T_{180}/T_2) \quad (4.9)$$

Für eine Relaxationszeit  $T_2 = 300$  ms fällt das Signal daher bei einem Echoabstand  $\Delta T_{180} = 15$  ms von einem Segment zum nächsten um ca. 5 % ab. Ein höherer Segmentierungsgrad bzw. Turbo-Faktor TF bewirkt einen stärkeren Signalabfall über den k-Raum, was sich einerseits in der Punktantwort und andererseits in einem Signalverlust im resultierenden Bild niederschlägt.



**Abbildung 4.8:** Simulation des Einflusses von TF auf die Punktantwort (a) und auf die Signalintensität (b). Für TF = 1 hat - abgesehen vom Rauschen - nur Bildpunkt 158 Signal (in (a) nicht dargestellt), während mit höherem TF auch das Signal benachbarter Bildpunkte ungleich Null wird. Dargestellt ist hier das relative Signal der 10 nächsten Punkte für unterschiedliche TF, jeweils bezogen auf das maximale Signal (b) in Bildpunkt 158. Der Verlauf des Signals ist symmetrisch um den zentralen Bildpunkt. Der ursprüngliche Bildpunkt hat eine Intensität von 1000, mit steigendem TF fällt die Intensität exponentiell ab.

Abbildung 4.8 a) zeigt die Punktantwortfunktion in Abhängigkeit von TF. Um zu untersuchen, welchen Einfluss TF auf einen einzelnen rekonstruierten Bildpunkt hat, wurde ein eindimensionaler Vektor  $X$  der Länge 315 erstellt, der lediglich im Punkt 158 einen Wert von 1000 hat, während die restlichen Punkte auf Null gesetzt wurden. Nach der Fouriertransformation dieses Vektors in einen komplexen Vektor  $K$  wurde dieser in TF Segmente unterteilt. Jedes dieser Segmente  $j = [0; TF - 1]$  wurde mit einem Faktor  $\exp(-j \cdot 15/300)$  gewichtet, um den Signalabfall zu simulieren. Die Rücktransformation liefert die Simulation der Punktantwort, in Abbildung 4.8 a) dargestellt für TF = 3, 5, 7 und 9. In benachbarten Bildpunkten ist demnach das Signal für höhere TF von Null

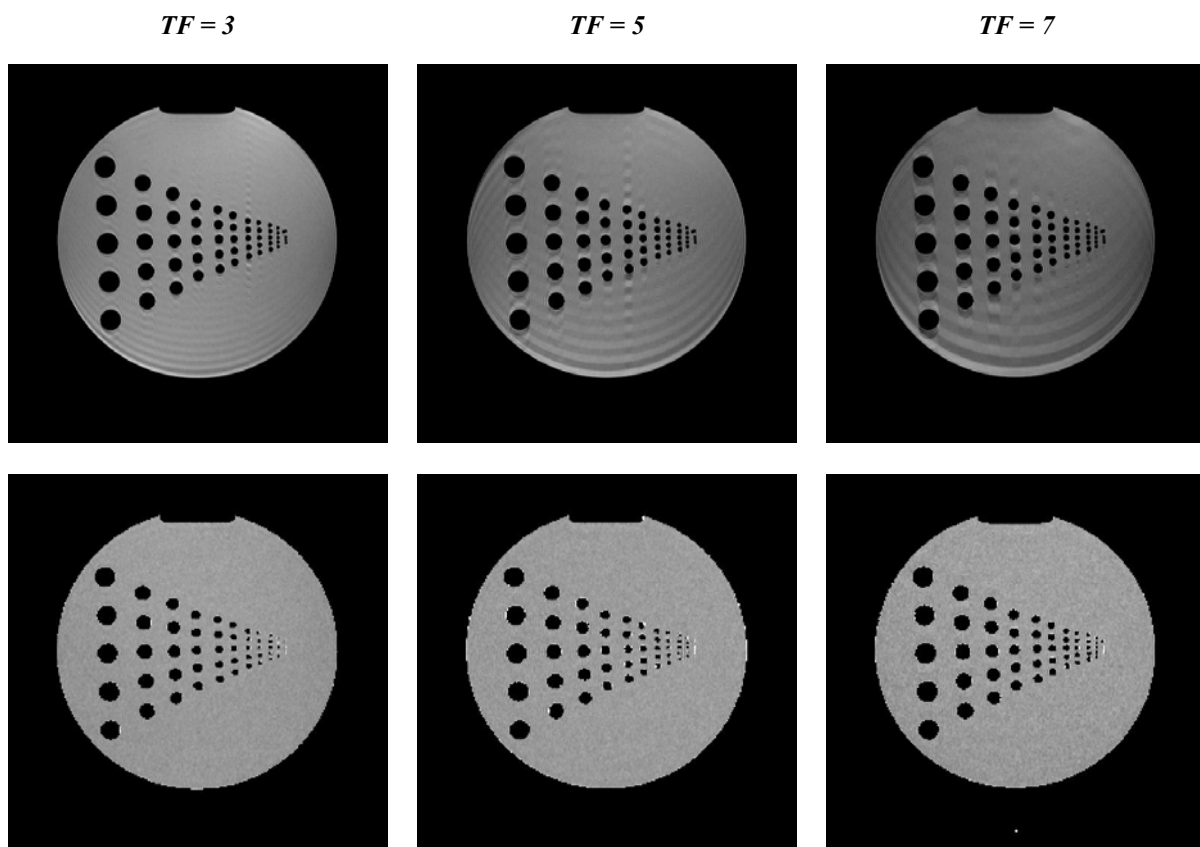
verschieden und steigt mit TF an. Neben dieser Verbreiterung ist ein Signalverlust zu beobachten, wie in Abbildung 4.8 b) dokumentiert. In der Folge bedeutet das, dass Strukturen bzw. Kanten mit höherem TF immer mehr verschmieren, was auf Kosten der räumlichen Auflösung geht.

Abbildung 4.7 zeigt die vergrößerten Ausschnitte aus einer Schicht des Präzisionsphantoms, aufgenommen mit den TSE-Techniken mit  $TF = 3$  und 9. Trotz der in Abbildung 4.8 dokumentierten simulierten Auswirkung der Segmentierung zeigen die Vergrößerungen, dass die Strukturen des Präzisionsphantoms auch mit  $TF = 9$  genauso gut aufgelöst werden können wie mit CPMG.

Dieselben Untersuchungen mit unterschiedlichen  $N_{EC} \leq 3$  haben gezeigt, dass auch die Variation dieses Parameters keinen Einfluss auf die Auflösbarkeit der Strukturen hat.

### Turbo-Gradienten-Spin-Echo

Der zusätzliche Einsatz von Gradientenechos neben den Spinechos führt zu Suszeptibilitätsartefakten, die im Gegensatz zu TSE mit steigendem TF und dem damit verbundenem erhöhten Anteil an Gradientenechos immer gravierender werden (Abb. 4.9). Die aus einer solchen Serie artefaktbelasteter Bilder berechnete T2-Karte ist allerdings wieder störungsfrei, da die Artefakte systematisch in allen Bildern der Serie erscheinen und ebenfalls dem T2-Zerfall unterliegen.



**Abbildung 4.9:** Obere Zeile: T2-gewichtete Bilder, aufgenommen mit TGSE mit unterschiedlichen TF. Der bei  $TF = 7$  höhere Anteil an Gradientenechos schlägt sich in den deutlich zu beobachtenden Artefakten nieder. Untere Zeile: T2-Karten, jeweils berechnet aus einer Serie T2-gewichteter Bilder. Die Artefakte, die systematisch in den Bildern der T2-Serie auftreten, verschwinden mit der Berechnung der Karte ( $T_{RO} = 3840 \mu s$ ).

Neben den Suszeptibilitätsartefakten ist bei hohen Turbo-Faktoren wegen des Signalzerfalls innerhalb des k-Raums mit entsprechenden Verschmierungen zu rechnen, die sich mit derselben Argumentation



wie bei TSE begründen lassen. Da aber einerseits die TGSE-Sequenzen nur mit einem Turbo-Faktor  $\leq 7$  programmiert wurden und zudem der Abstand der Echozeitpunkte benachbarter Segmente kleiner ist als bei TSE, so dass der Signalzerfall zwischen benachbarten Segmenten dementsprechend ebenfalls kleiner ausfällt, ist der entsprechende Effekt noch geringer einzuschätzen als bei TSE. Abbildung 4.7 zeigt, dass die Strukturen im Präzisionsphantom mit den TGSE-Sequenzen ähnlich gut reproduziert werden können wie mit CPMG und TSE.

### 4.2.3 Signal-zu-Rausch-Verhältnis

Die unterschiedlichen Techniken verfügen zum Teil über unterschiedliche effektive Echozeiten  $TE^{\text{eff}}$ . Um einen quantitativen Vergleich der Signal-zu-Rausch-Verhältnisse (SNR) durchführen zu können, kann aus dem zeitlichen Verlauf des Signals über eine Bildserie das Signal zu einer beliebigen Echozeit  $T_{\text{SNR}}$  interpoliert werden.

**Tabelle 4.5:** Übersicht über die Signal-zu-Rausch-Verhältnisse und die Genauigkeit der T2-Bestimmung mit  $N_{\text{acq}} = 3$ ,  $T_{\text{RO}} = 3840 \mu\text{s}$  und  $TR = 3000 \text{ ms}$

Technik	TF	$N_{\text{EC}}$	SNR (100ms)	SNR (letztes Bild)	$N_{\text{ima}}$	T2 [ms]	$\sigma(T2)/T2$ [%]
CPMG	1	0	109,9	73,2	16	226,9	1,3
CPMG_2EC	1	0	108,7	31,6	16	230,5	1,2
TSE	3	0	101,4	19,6	16	225,0	0,8
	3	1	102,0	38,4	16	224,4	0,8
	5	0	102,0	12,3	12	226,2	1,1
	5	1	100,6	13,9	14	227,0	1,1
	5	2	100,2	24,3	14	226,9	1,1
	7	0	101,5	11,3	9	228,4	1,4
	7	1	101,8	12,3	10	226,6	1,3
	7	2	102,2	18,3	10	226,2	1,3
	7	3	101,5	27,3	10	227,7	1,2
	9	0	101,0	12,0	7	229,5	1,6
	9	1	99,2	15,3	7	229,3	1,4
	9	2	100,7	14,9	8	229,6	1,4
	9	3	103,5	16,0	9	230,3	1,4
TGSE (256 × 256)	3	0	103,8	44,9	14	231,1	1,2
	5	0	99,8	25,3	14	232,6	1,5
	7	0	106,4	14,7	14	234,3	1,3
TGSE (512 × 512)	3	0	37,0	13,0	14	225,2	3,1
	5	0	36,5	6,6	14	227,1	3,9
	7	0	36,7	3,6	14	227,9	5,1

In der zu untersuchenden Bildserie wird eine ROI über  $1200 \pm 10$  Bildpunkte im Zentrum eines Bildes sowie eine mit etwa 200 Bildpunkten im Rauschen positioniert. Beide ROIs werden auf die komplette Bildserie übertragen, woraus sich das zeitliche Verhalten des Signals  $S(TE)$  und das des Rauschens ergeben. Während das Rauschen abgesehen von statistischen Schwankungen konstant bleibt, unterliegt das Signal dem exponentiellen Zerfall, aus dem bei Kenntnis der Echozeiten die mittlere Relaxations-

zeit  $T_2$  der ROI ermittelt wird. Aus dieser und aus den gemessenen Signalintensitäten zu den Echozeiten  $TE_i^{\text{eff}}$  lässt sich das theoretische Signal zu einer beliebigen Zeit  $T_{\text{SNR}}$  berechnen:

$$S(T_{\text{SNR}}) = S(0) \cdot \exp(-T_{\text{SNR}} / T_2) \quad , \quad S(TE_i^{\text{eff}}) = S(0) \cdot \exp(-TE_i^{\text{eff}} / T_2) \quad (4.10)$$

$$S_i(T_{\text{SNR}}) = S(TE_i^{\text{eff}}) \cdot \exp\left(\frac{TE_i^{\text{eff}} - T_{\text{SNR}}}{T_2}\right) \quad (4.11)$$

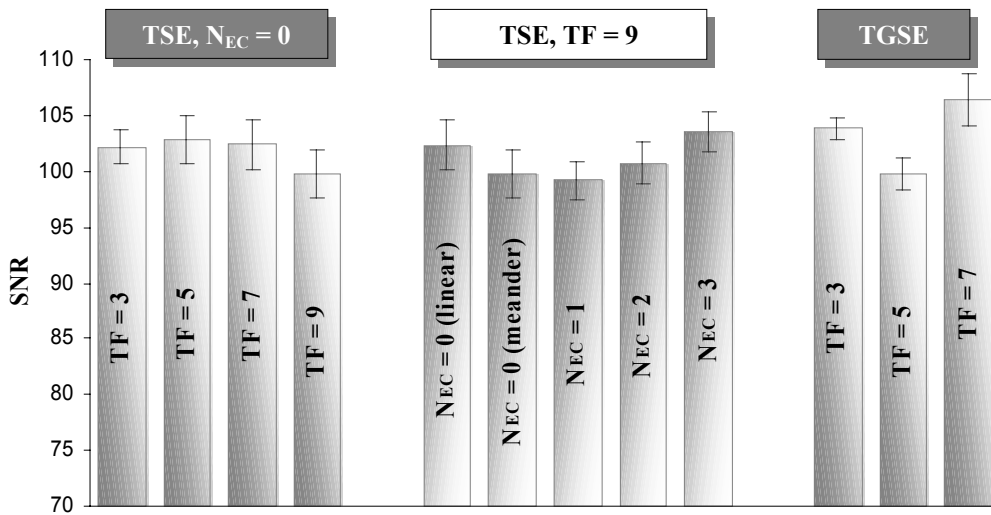
Da die einzelnen  $S(TE_i^{\text{eff}})$  selbst fehlerbehaftet sind, wird  $S(t)$  für jedes  $TE_i^{\text{eff}}$  berechnet und ein Mittelwert aus den  $n = N_{\text{ima}}$  Beiträgen gebildet:

$$S(T_{\text{SNR}}) = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n S(TE_i^{\text{eff}}) \cdot \exp\left(\frac{TE_i^{\text{eff}} - T_{\text{SNR}}}{T_2}\right) \quad (4.12)$$

Auch das Rauschen  $N$  wird aus dem Mittelwert der Einzelwerte zu den Echozeiten  $TE_i^{\text{eff}}$  berechnet:

$$N = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n N(TE_i^{\text{eff}}) \quad (4.13)$$

Über die Definition  $\text{SNR}(T_{\text{SNR}}) = S(T_{\text{SNR}}) / N$  kann SNR zu einer beliebigen Zeit  $T_{\text{SNR}}$  berechnet werden, die für die folgenden Untersuchungen zu 100 ms festgelegt wurde.



**Abbildung 4.10:** Vergleich des Einflusses unterschiedlicher Parameter der TSE- und TGSE-Sequenzen auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu einem Zeitpunkt  $T_{\text{SNR}} = 100$  ms. Während für die TSE-Datenreihe ohne Echosharing ( $N_{\text{EC}} = 0$ ) nur der Turbo-Faktor bei identischer Sortierung der Daten in den k-Raum variiert wurde, blieb für die zweite TSE-Reihe der Turbo-Faktor konstant und die unterschiedlichen Methoden der Sortierung wurden untersucht. Bei TGSE wurde nur der Einfluss von TF behandelt ( $T_{\text{RO}} = 3840 \mu\text{s}$ ).

Zusätzlich wurde das SNR im jeweils letzten Bild einer Sequenz betrachtet, das wesentlich durch die Längen der Echozüge bestimmt wird. Gerade bei den TSE-Sequenzen mit ihren sehr großen  $T_{\text{EZ}}$  kann das SNR im letzten Bild sehr stark abfallen, so dass das oder die letzten Bilder nicht für die Berechnung der R2-Karten verwendet werden darf. Hinzu kommt, dass bei hohem TF wegen der beschränkten Länge des Sequenzbuffers von vornherein weniger Bilder aufgenommen werden können, so dass letztendlich für die Berechnung je nach SNR nur noch wenige Bilder zur Verfügung stehen. Diese Betrachtung wird daher ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung der Sequenzen darstellen.

Tabelle 4.5 zeigt, dass sich mit allen Sequenzen hohe Signal-zu-Rausch-Verhältnisse ergeben, die unabhängig von den jeweiligen Parametern TF und  $N_{EC}$  für  $T_{SNR} = 100$  ms in Größenordnungen  $\geq 100$  liegen (vgl. Abb. 4.10). Lediglich für die Variation der Auslesezeit  $T_{RO}$  zeigt sich die erwartete Abhängigkeit  $SNR^2 \sim T_{RO}$  (Gl. (2.56)).

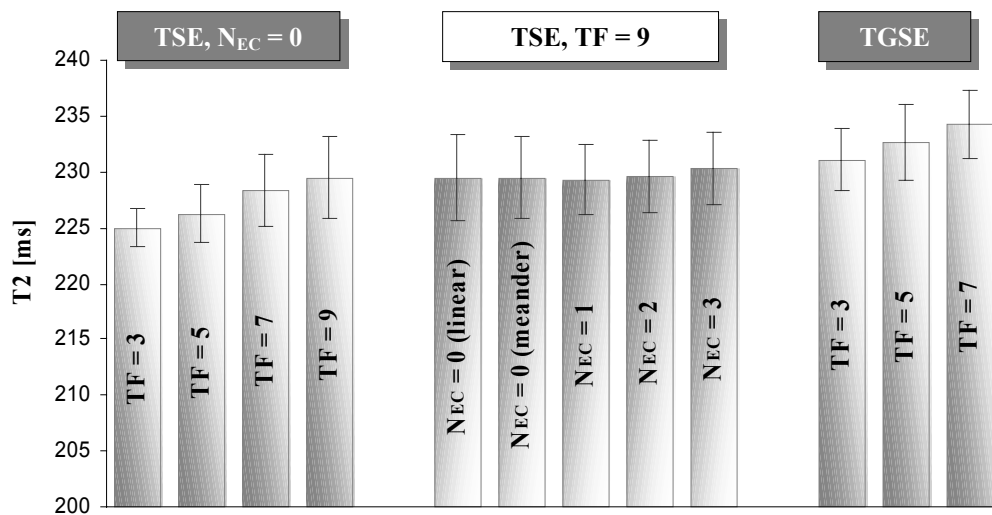
In den SNR der letzten aufgenommenen Bilder stellt sich die Situation aufgrund der unterschiedlichen Echozuglängen anders dar. Insbesondere bei den TSE-Techniken mit hohem Turbo-Faktor wird das letzte Bild zu einem relativ späten Zeitpunkt aufgenommen (vgl. Tab. 4.2 und 4.6), so dass SNR in Bereiche  $\leq 15,0$  abfallen kann. Dabei wurden im Extremfall mit  $TF = 9$  und  $N_{EC} = 0$  nur 7 Bilder aufgenommen.

Ein  $SNR \geq 10$  ist zur Berechnung von R2 noch ausreichend, allerdings muss beachtet werden, dass die T2-Zeit vom Präzisionsphantom bei etwa 230 ms liegt. Bei kleineren T2-Werten, wie sie bei Bestrahlung mit hohen Dosen auftreten können, fällt SNR entsprechend ab, so dass hierfür die TSE-Techniken mit hohem TF nicht mehr in Frage kommen, da zu wenig Bilder für den Fit zur Verfügung stehen.

#### 4.2.4 Bestimmung von T2

Da T2 bzw. R2 als Maß für die Dosis der grundlegende Parameter in der Gel-Dosimetrie ist, wurde eine Reihe von Untersuchungen hierzu durchgeführt. Mit der letzten Endes einzusetzenden Messtechnik muss R2 mit hoher Genauigkeit zu bestimmen sein. Eine geeignete Messtechnik sollte sich daher nach zwei Kriterien beurteilen lassen:

- Geringe Streuung der T2-Werte um den Mittelwert innerhalb einer homogenen ROI.
- Konstantes R2-Profil in Phasenkodier- und Ausleserichtung in einer strukturfreien Schicht.



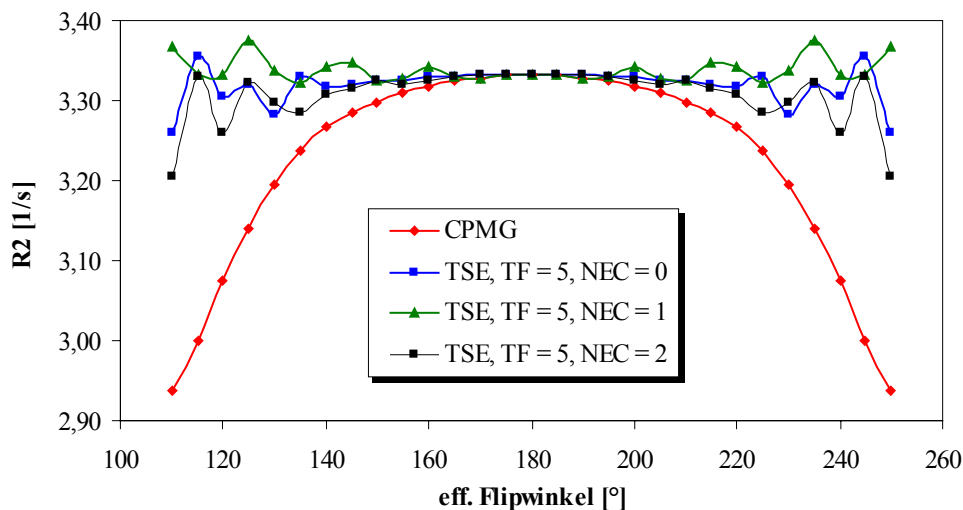
**Abbildung 4.11:** Vergleich des Einflusses unterschiedlicher Parameter der TSE- und TGSE-Sequenzen auf die messbare T2-Zeit einer ROI im homogenen Gebiet. Die Fehlerbalken entsprechen den T2-Standardabweichungen in der ROI. Mit steigendem TF wird bei TSE und TGSE ein größeres T2 gemessen, während keine Abhängigkeit von  $N_{EC}$  zu verzeichnen ist. Die relativen Fehler der T2-Bestimmung, die durch den Quotienten aus Standardabweichung und Mittelwert der ROI definiert wurden, liegen unter 2 % (Tab. 4.5). Nur mit den hochauflösenden TGSE-Sequenzen ergaben sich höhere Fehler zwischen etwa 3 % und 5 % (hier nicht dargestellt).

#### 4.2.4.1 Genauigkeit und Stabilität

Die Positionierung einer ROI von  $1200 \pm 10$  Bildpunkten im homogenen, zentralen Bereich der mit den unterschiedlichen Techniken erzeugten T2-Karten des Präzisionsphantoms liefert für jede Technik das mittlere T2 dieser ROI und die Standardabweichung  $\sigma(T2)$ , deren Quotient als Maß für die Genauigkeit und Stabilität der jeweiligen Methode verwendet werden kann. T2 und  $\sigma(T2)$  wurden für die drei Techniken in Abhängigkeit von  $T_{RO}$ , TF und im Falle der TSE-Sequenzen in Abhängigkeit von  $N_{EC}$  ermittelt. Tabelle 4.5 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse.

Tendenziell stellte sich heraus, dass mit Ausnahme der hochauflösenden TGSE-Sequenzen alle Techniken mit  $\sigma(T2) / T2 < 2\%$  sehr homogene Ergebnisse liefern. Die TGSE-Sequenzen mit einer  $512 \times 512$ -Matrix ergeben Genauigkeiten zwischen 3,1 % (TF = 3) und 5,1 % (TF = 5). Bei TSE und TGSE deutet sich eine - allerdings sehr schwache - Abhängigkeit der Relaxationszeit vom Turbo-Faktor an, die trotz der sehr geringen Veränderung wiederholt beobachtet werden konnte (Abb. 4.11). Eine signifikante Abhängigkeit von  $N_{EC}$  konnte nicht gefunden werden.  $\sigma(T2)$  ändert sich bei TGSE ohne erkennbaren Zusammenhang mit dem Turbo-Faktor, so dass  $\sigma(T2) / T2$  stabil zwischen 1,2 % und 1,5 % bleibt. Sowohl bei CPMG als auch bei CPMG\_2EC ergaben sich für  $\sigma(T2) / T2$  mit 1,3 % bzw. 1,2 % sehr geringe Werte bei einem T2 von 226,9 ms bzw. 230,5 ms. Ein Zusammenhang zwischen der Auslesezeit  $T_{RO}$  und T2 wurde nicht gefunden.

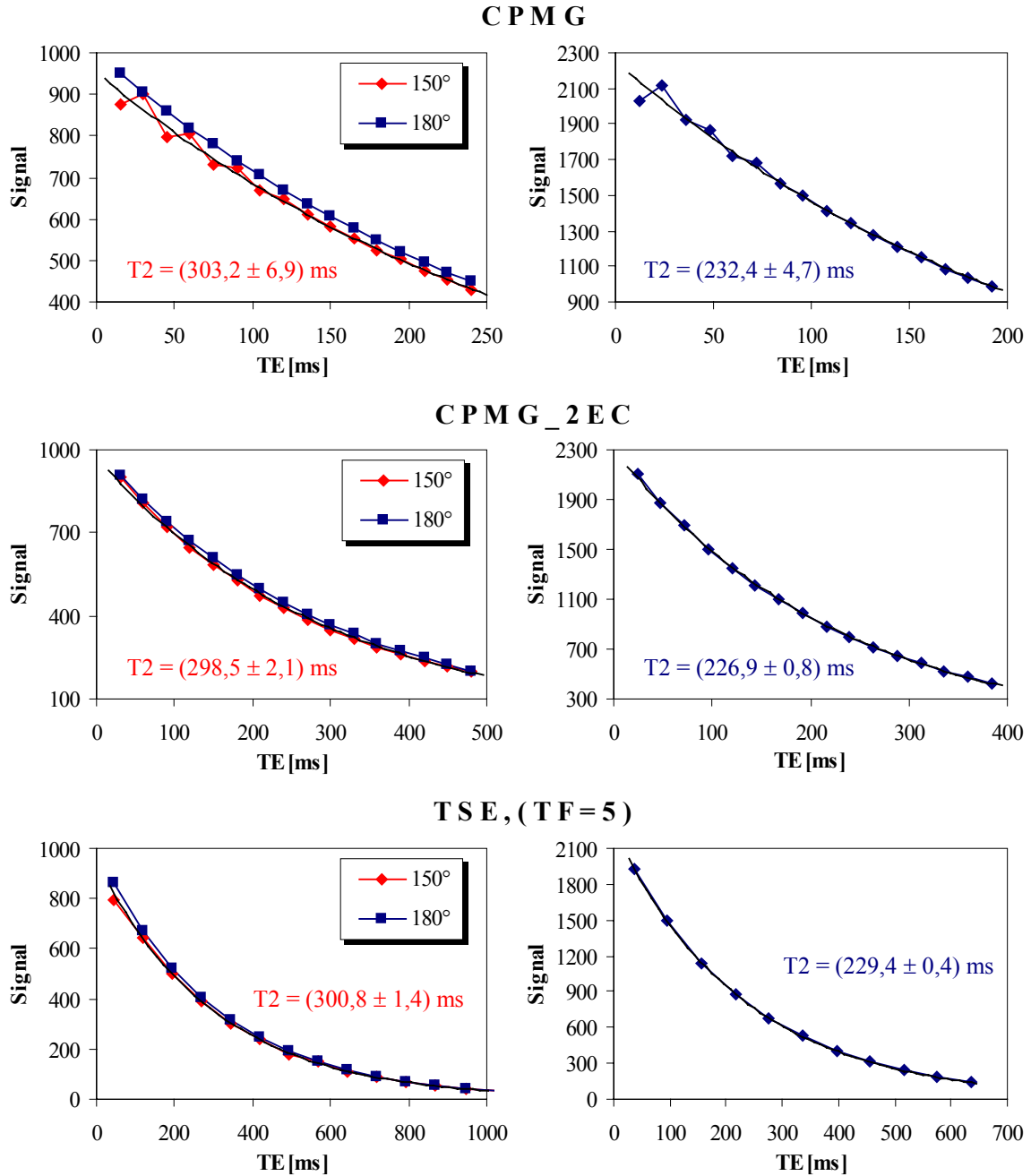
Insgesamt fiel auf, dass zwar  $\sigma(T2) / T2$  für alle Sequenzen unter 2 % blieb, dass aber die Streuung von T2 zwischen 223,5 ms (TSE, TF = 3,  $N_{EC}$  = 0) und 234,3 ms (TGSE, TF = 7) mit einem mittleren T2 = 229,8 ms und einer Standardabweichung von 2,4 ms relativ groß ist.



**Abbildung 4.12:** Aus einer Simulation der Signalentwicklung mit  $T2 = 300$  ms und  $\Delta T_{180} = 15$  ms wurde für Flipwinkel zwischen  $110^\circ$  und  $250^\circ$  die Relaxationsrate R2 berechnet. Mit CPMG ergibt sich eine mit zu- oder abnehmendem Flipwinkel wachsende Abweichung des ermittelten R2 vom Sollwert (3,33 /s), die für  $110^\circ$  bzw.  $250^\circ$  bei nahezu 12% liegt. Die TSE-Simulation zeigt, dass mit dieser Technik wesentlich geringere Abweichungen zu erwarten sind als mit CPMG.

Bei der Berechnung von T2 aus einer Serie T2-gewichteter Bilder spielt die Problematik der Pulswinkelfehler (Kap. 3.1.6) eine wesentliche Rolle. Insbesondere in den äußeren Regionen der Spule treten Abweichungen vom geforderten Flipwinkel auf, die letztendlich die Messung von R2 beeinflussen. Abbildung 4.12 zeigt den Zusammenhang zwischen einem tatsächlichen Flipwinkel und R2. Hierzu wurde die Signalentwicklung für unterschiedliche  $\alpha$  simuliert und aus den entsprechenden Daten R2

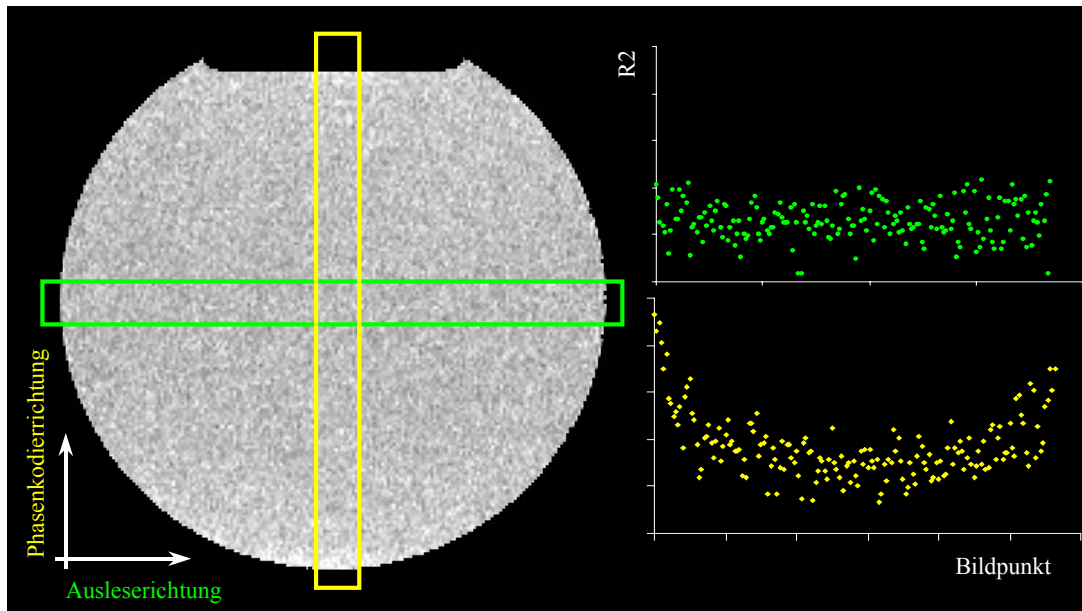
berechnet. Während bei CPMG für größere Abweichungen von  $\alpha = 180^\circ$  kleinere Relaxationsraten simuliert werden, sind bei TSE-Sequenzen wegen der Signalmittelung im Bild geringere Effekte zu erwarten.



**Abbildung 4.13:** Einfluss von Pulswinkel Fehlern auf die Messung des T2-Zerfalls. Die linke Spalte mit  $T_2 = 300 \text{ ms}$  und  $\Delta T_{180} = 15 \text{ ms}$  zeigt simulierte T2-Zerfälle mit Flipwinkeln von  $150^\circ$  und  $180^\circ$ . In der rechten Spalte werden mit den entsprechenden Sequenzen aufgenommene T2-Zerfälle des Präzisionsphantoms ( $T_2 \approx 230 \text{ ms}$ ) dokumentiert. T2 wurde aus den simulierten (für  $150^\circ$ ) und den gemessenen Daten über einen linearen Fit an den Logarithmus der Signalintensitäten berechnet. Die Segmentierung hat bei TSE zur Folge, dass in jedem Bild ein Mittelwert aus fehlerhaften und korrekten Signalen erzeugt wird, so dass sich die Pulswinkelfehler weniger stark auswirken. Desweiteren wird schon das Signal des zweiten Bildes bei TSE bei TF = 5 durch das achte Spinecho dominiert (vgl. Abb. 4.3), bei dem ein Gleichgewichtszustand erreicht ist. In Übereinstimmung mit der Simulation ergeben sich für TSE kleinere T2-Fehler als mit CPMG.

#### 4.2.4.2 R2-Profile

Suszeptibilitätssprünge, Pulswinkelfehler und Wirbelströme sind potentielle Quellen für Bildartefakte, die sich letzten Endes auf die Berechnung von T2 bzw. R2 auswirken können. Gerade in Randbereichen der Spule treten solche Fehler wegen der zunehmenden Inhomogenität des Feldes vermehrt auf. Inhomogene R2-Profile mit ansteigenden R2-Werten zum Spulenrand hin würden in der Anwendung in der Dosimetrie bedeuten, dass die Dosis am Rand überschätzt würde (analog für fallendes R2), so dass der hier untersuchte Aspekt von großer Wichtigkeit für die Gel-Dosimetrie ist.

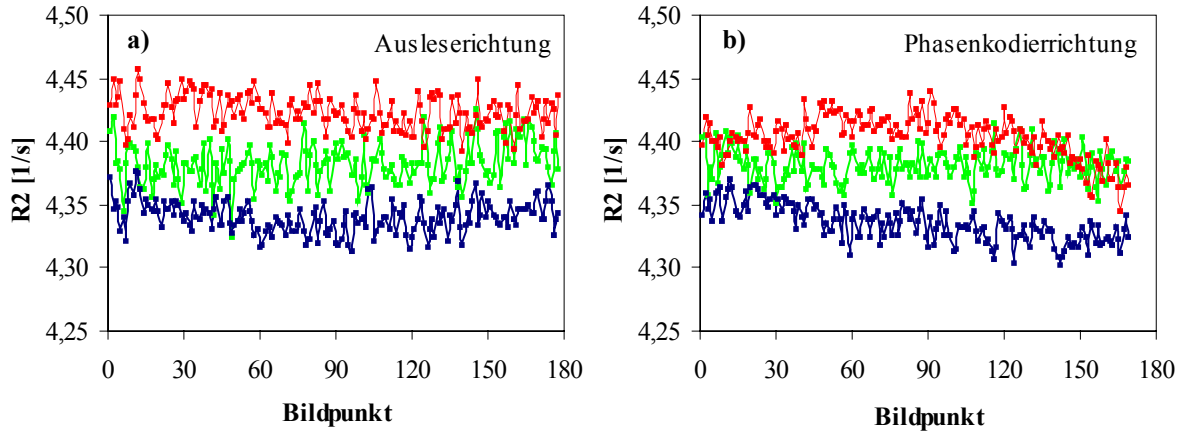


**Abbildung 4.14:** Positionierung der Boxen in einer R2-Karte und resultierende R2-Profile in Phasenkodier- (gelb) und Ausleserichtung (grün). Während die Profile in Ausleserichtung in der Regel konstant über den Bildbereich blieben, ergab sich für die Phasenkodierrichtung häufig ein Verlauf wie durch die gelbe Kurve dokumentiert. Die erhöhten R2-Werte am Bildrand würden bei der Umrechnung in Dosen eine Dosisüberschätzung zur Folge haben.

Bei der Vermessung eines homogenen Phantoms ist in Phasenkodier- und Ausleserichtung ein konstantes R2-Profil zu erwarten. Um sicherzustellen, dass die entwickelten Sequenzen ein solches konstantes Profil liefern, wurden in den R2-Karten die Profile in den beiden interessierenden Richtungen untersucht. Dazu wird - wie in Abbildung 4.14 dokumentiert - in die jeweilige Richtung eine Box bestimmter Breite gelegt. Für jeden Bildpunkt in Längsrichtung der Box werden die R2-Werte über die Breite gemittelt und der entsprechenden Position in Längsrichtung zugeordnet.

#### Carr-Purcell-Meiboom-Gill

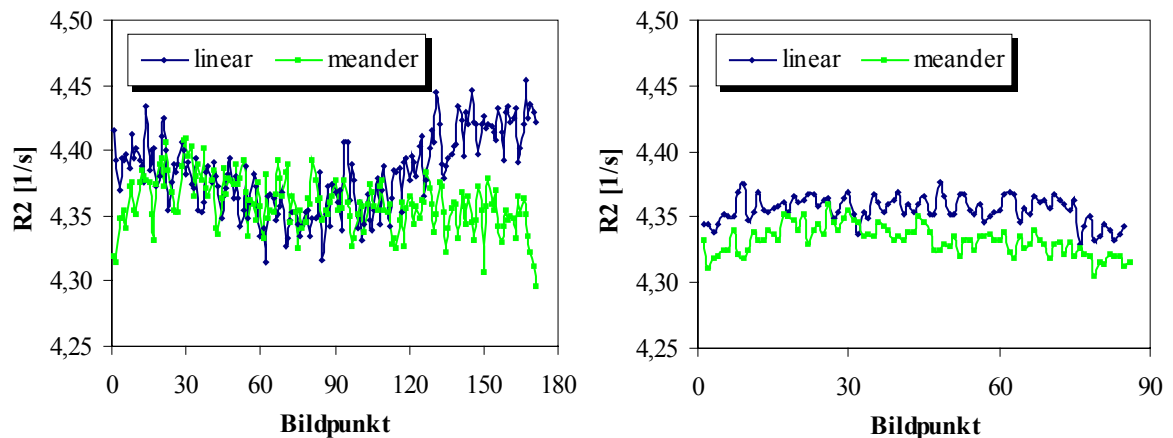
Für CPMG und CPMG\_2EC ist die Güte der Profile in Ausleserichtung im Vergleich zur Genauigkeit der R2-Bestimmung (ca. 3 %) unabhängig von  $T_{RO}$  (Abb. 4.15). Zu beobachten sind allerdings Unterschiede im Niveau der R2-Werte für die unterschiedlichen Auslesezeiten 2560  $\mu$ s ( $R2 = (4,38 \pm 0,02)$  ms), 3840  $\mu$ s ( $R2 = (4,42 \pm 0,01)$  ms) und 5120  $\mu$ s ( $R2 = (4,34 \pm 0,01)$  ms). In der Phasenkodierrichtung sind die Profile zwar weniger stabil als in der Ausleserichtung, aber immer noch akzeptabel (Abb. 4.15 b). Die Untersuchungen mit der CPMG\_2EC-Sequenz lieferten ähnlich gute Ergebnisse wie die Standard-Technik.



**Abbildung 4.15:** CPMG-R2-Profil in Auslese- und Phasenkodierrichtung in Abhängigkeit von der Auslesezeit  $T_{RO} = 2560 \mu s$ ,  $3840 \mu s$  und  $5120 \mu s$  für CPMG und TSE. Die Profile sind in Ausleserichtung für alle  $T_{RO}$  konstant, unterscheiden sich allerdings im R2-Niveau. In Phasenkodierrichtung treten stärkere Schwankungen auf, im Vergleich zur Genauigkeit der R2-Bestimmung (3 %) sind diese jedoch tolerierbar.

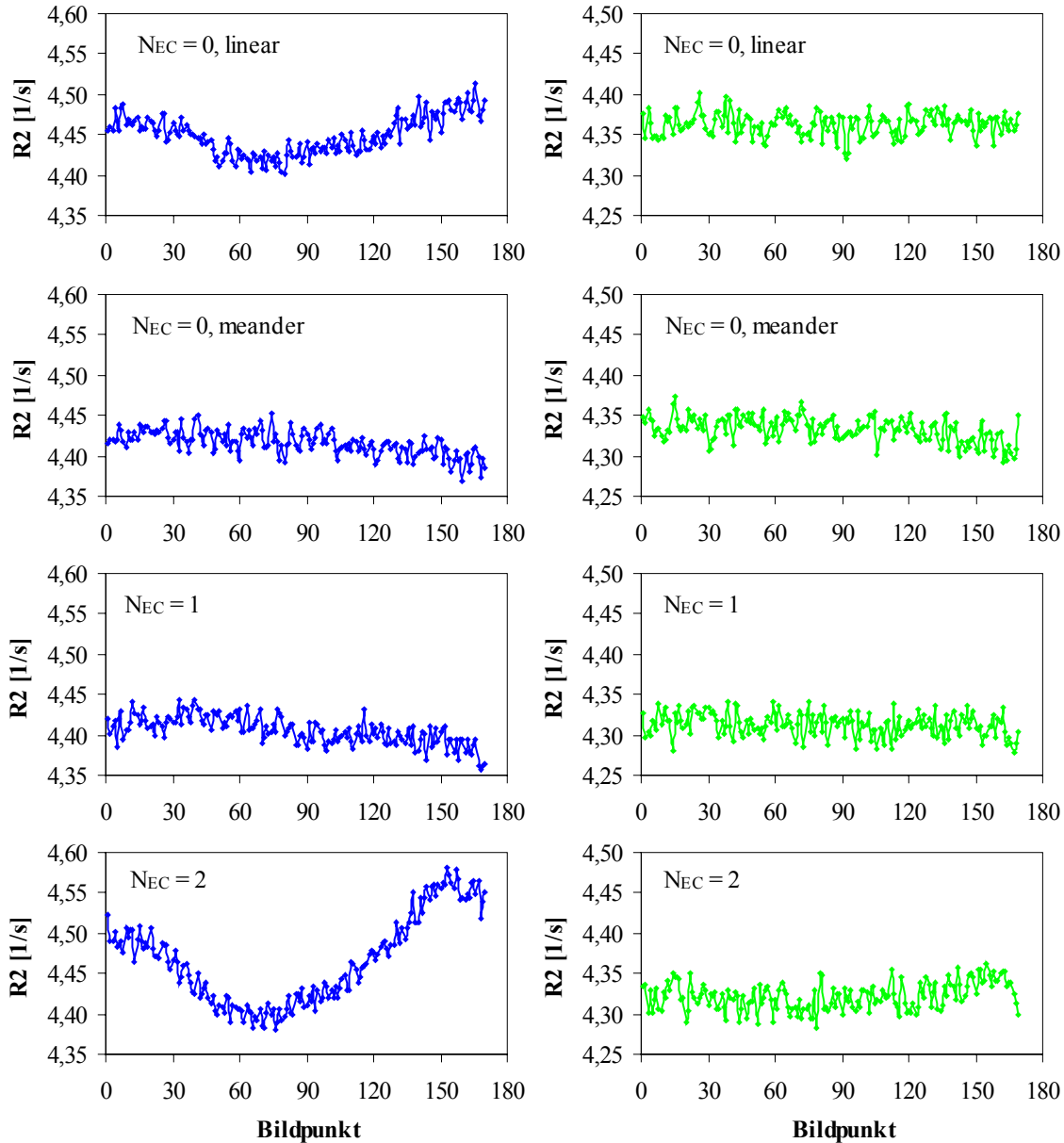
### Turbo-Spin-Echo

Die Profile in Phasenkodierrichtung hängen stark von der gewählten Sortierung der Daten in den k-Raum ab. Die lineare Sortierung führt zu wesentlich stärkeren Unregelmäßigkeiten in den Profilen als das meanderförmige Einordnen (Abb. 4.16). Die Sequenzen wurden bis auf das Abtastschema des k-Raums und der damit verbundenen veränderten Reihenfolge der Phasenkodiergradienten mit identischen Parametern programmiert. Der effektive Unterschied liegt darin, dass bei der linearen Sortierung zwischen zwei Bildern große Sprünge im k-Raum erfolgen, so dass aufeinander folgende Phasenkodiergradienten mit stark unterschiedlichen Amplituden geschaltet werden, welche Störungen in Form von Wirbelströmen hervorrufen können.



**Abbildung 4.16:** TSE-R2-Profil ( $TF = 5$ ) in Phasenkodierrichtung bei einem FoV von 256 mm mit einer  $255 \times 256$ -Matrix (links) bzw.  $125 \times 128$ -Matrix (rechts). Für die 256-Matrix werden stärkere Gradienten benötigt, was im Falle der lineare Sortierung zu großen Sprüngen im k-Raum führt. Die entsprechende Messung mit der kleineren Matrix und den damit verbundenen schwächeren Gradienten liefert R2-Profile, wie sie zu erwarten sind, wenn im Randbereich der Spule Pulswinkelfehler angenommen werden (vgl. Abb. 4.12).

Der Einfluss der Phasenkodiergradienten auf die R2-Profile konnte über ein Experiment geklärt werden, bei dem die Gradienten durch eine Verkleinerung der Bildmatrix von  $256 \times 256$  auf  $128 \times 128$  bei gleichbleibendem FoV auf die Hälfte reduziert wurden. Dies wirkt sich bei ansonsten gleichen Messparametern und derselben Sequenz auf das R2-Profil aus, wie in Abbildung 4.16 gezeigt. Die mit linearer und meanderförmiger Sortierung aufgenommenen Profile verlaufen nun nahezu parallel zueinander in einer Form, die qualitativ über die mit der Entfernung vom Spulenzentrum wachsenden Pulswinkelfehler zu erklären ist. Wegen der größeren Unabhängigkeit bzw. Stabilität ist jedoch die meanderförmige Sortierung der linearen vorzuziehen, wenn kein Echosharing benutzt wird.



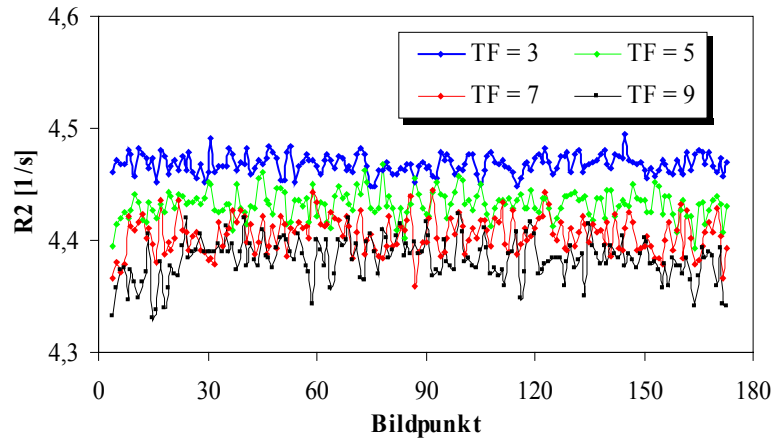
**Abbildung 4.17:** Gegenüberstellung der R2-Profile aufgenommen mit TSE (TF = 5) mit unterschiedlichen  $N_{EC}$ . Für die in der rechten Spalte abgebildeten Daten wurden Sequenzen mit schwächeren Gradienten benutzt, was sich bei den Techniken mit größeren Sprüngen im k-Raum ( $N_{EC} = 0$ , linear und  $N_{EC} = 2$ ) deutlich in den verbesserten Profilen widerspiegelt.



Basierend auf diesem Ergebnis wurden alle Sequenzen bezüglich der Phasenkodier- und der parallel dazu geschalteten Spoilergradienten mit reduzierten Gradientenamplituden programmiert. In Abbildung 4.17 werden die R2-Profile mit voll ausgelasteten (*links*) und reduzierten (*rechts*) Gradienten am Beispiel von  $TF = 5$  und verschiedenen  $N_{EC}$  verglichen. Die Profile sind bei reduzierten Gradienten konstant über die gesamte Bildbreite.

Die Untersuchung der R2-Profile bei unterschiedlichen Turbo-Faktoren zeigt, dass zwar mit einem größeren TF grundsätzlich kleinere R2 gemessen werden (vgl. Abb. 4.11 in Kap. 4.2.4), dass die Profile aber weiterhin parallel zueinander verlaufen (Abb. 4.18). Im Hinblick auf die Berechnung der Dosisfehler in Kapitel 4.4 ist ein niedrigeres R2-Niveau wünschenswert, da hiermit ein kleinerer Dosisfehler einhergeht (Gl. (4.15)).

Die Abhängigkeit der R2-Profile von der Auslesezeit  $T_{RO}$  ist bei TSE mit der bei CPMG gefundenen zu vergleichen, in beide Richtungen sind die Profile nahezu konstant, unterscheiden sich aber im Niveau der R2-Werte.



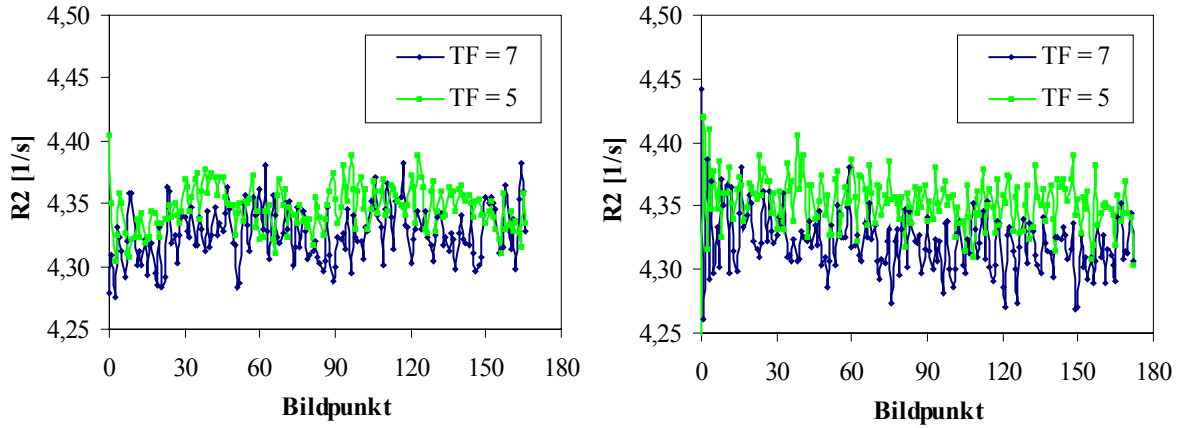
**Abbildung 4.18:** TSE-R2-Profile für unterschiedliche Turbo-Faktoren. Die Profile sind für alle TF konstant, es zeigt sich aber eine Abhängigkeit des R2-Niveaus von TF.

### Turbo-Gradienten-Spin-Echo

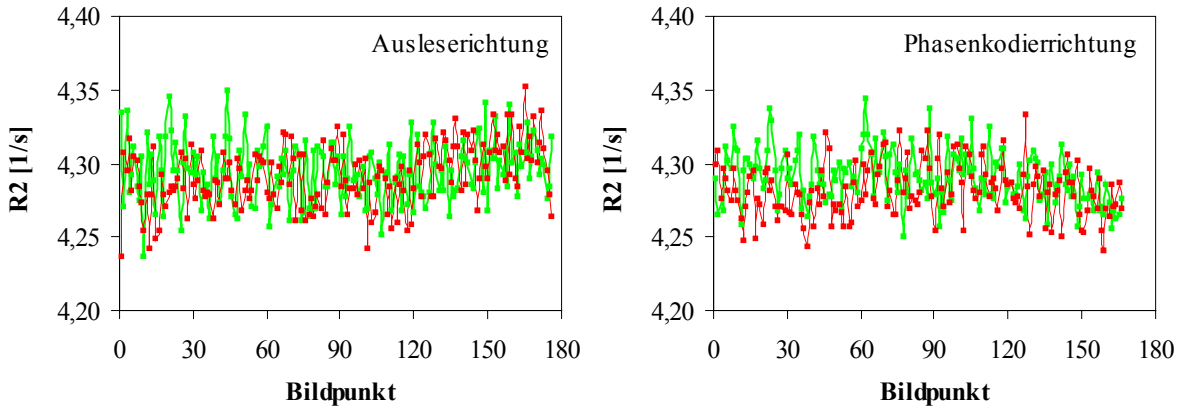
Die R2-Profile der TGSE-Sequenzen in Auslese- und Phasenkodierrichtung sind für  $TF = 5$  und  $TF = 7$  über den Bildbereich konstant (Abb. 4.19). Die unterschiedlichen Turbo-Faktoren machen sich bei größerem TF in einem niedrigeren R2-Niveau bemerkbar.

Im Unterschied zu dieser schon vorher bei TSE beobachteten Abhängigkeit zeigen sich bei der Untersuchung zur Auslesezeit, dass für  $T_{RO} = 5120 \mu s$  die Profile in beide Raumrichtungen starke Variationen aufweisen. Die Profile für  $2560 \mu s$  und  $3840 \mu s$  sind dagegen konstant (Abb. 4.20).

Die zu beobachtenden Abweichungen vom konstanten Profil lassen sich für alle Techniken in zweierlei Hinsicht erklären: Der verbleibende Abfall der Profile zum Rand hin ist nach Abbildung 4.12 durch Pulswinkelfehler begründbar, während die Asymmetrie der Kurven dadurch bewirkt wird, dass das Phantom nicht zentral in der Kopfspule gelagert wurde. Insgesamt können die Profile aller Techniken trotz der verbleibenden Schwankungen als gut bezeichnet werden, da sich die Abweichungen vom Mittelwert über den Bildbereich in einer Größenordnung von  $\pm 1\%$  bewegen, was noch unter dem Fehler der R2-Bestimmung liegt.



**Abbildung 4.19:** TGSE-R2-Profile in Auslese- (links) und Phasenkodierrichtung (rechts) mit unterschiedlichen Turbo-Faktoren. Ein größeres TF hat zur Folge, dass das R2-Profil nach unten verschoben wird.



**Abbildung 4.20:** TGSE-R2-Profile (TF = 5) in Auslese- und Phasenkodierrichtung in Abhängigkeit von den Auslesezeiten  $T_{RO} = 2560 \mu s$  und  $3840 \mu s$ . Nur die Profile für  $2560 \mu s$  und  $3840 \mu s$  sind ausreichend konstant über den Bildbereich, während diejenigen für  $5120 \mu s$  sehr starke Variationen in der Größenordnung von  $\pm 0,2 / s$  aufweisen und daher hier nicht dargestellt werden.

## 4.2.5 Akquisitionszeit und $N_{slc}$

In Kapitel 3.1.3 bzw. 3.1.4 wurde erläutert, wie über den Turbo-Faktor TF eine Verkürzung der Akquisitionszeit erreicht werden kann (Gl. (3.6) und (3.9)). TF gibt direkt an, um welchen Faktor die Messzeit reduziert wird, so dass die Ergebnisse in Tabelle 4.6 zu erwarten waren.

Die Anzahl der bei einem bestimmten TR messbaren Schichten  $N_{slc} = TR / T_{EZ}$  hängt ab von der Repetitionszeit TR und der Länge eines Echozuges  $T_{EZ}$  (Gl. (4.1), (4.2), (4.7)). Da  $T_{EZ}$  bei TSE wegen der Segmentierung deutlich länger ist als bei CPMG, können bei festem TR weniger Schichten aufgenommen werden. Der Vorteil der um den Turbo-Faktor eingesparten Messzeit geht demnach auf Kosten der Anzahl der aufzunehmenden Schichten. Auch bei TGSE ist der Echozug gegenüber CPMG verlängert, allerdings nicht in dem Maße wie bei TSE. Mit den TSE-Techniken mit Echosharing werden weniger  $180^\circ$ -Pulse benötigt, wodurch  $T_{EZ}$  verkleinert werden kann. Tabelle 4.6 gibt eine Übersicht über die Verhältnisse bei  $TR = 3000 \text{ ms}$ . Dabei ist zu beachten, dass mit den unterschiedli-

chen Techniken wegen der Einschränkung durch die Hardware des Tomographen z.T. weniger Bilder ( $N_{\text{ima}}$ ) zu unterschiedlichen Echozeiten aufgenommen werden können. Um dies auszugleichen, wurde  $N_{\text{slc}}$  auch für den Fall berechnet, dass nur 7 Bilder<sup>VII</sup> aufgenommen werden sollen.

**Tabelle 4.6:** Übersicht über die Längen der Echozüge  $T_{\text{EZ}}$  und die daraus bei  $TR = 3000 \text{ ms}$  resultierende maximale Anzahl aufzunehmender Schichten  $N_{\text{slc}}$ . Für einen anschaulicheren Vergleich der Sequenzen wurde unter der Voraussetzung, dass jede Sequenz nur 7 Bilder liefert, das entsprechende  $T_{\text{EZ}}$  bestimmt und daraus  $N_{\text{slc}}$  berechnet. Um eine größere Anzahl von Schichten aufzunehmen, bleibt die Option, TR zu vergrößern, womit die Akquisitionszeit TA entsprechend ansteigt. In der letzten Spalte wurde das für die Aufnahme von 12 Schichten benötigte TA berechnet ( $T_{\text{RO}} = 3840 \mu\text{s}$ ,  $N_{\text{acq}} = 1$ ).

Technik	TF	$N_{\text{EC}}$	$T_{\text{EZ}} [\text{ms}]$	$N_{\text{slc}}$	TA [Min.]	$T_{\text{EZ}} [\text{ms}]$ ( $N_{\text{ima}} = 7$ )	$N_{\text{slc}}$ ( $N_{\text{ima}} = 7$ )	TA [Min.] ( $N_{\text{slc}} = 12$ )
CPMG	1	0	248	12	12:48	140	21	12:48
CPMG_2EC	1	0	440	6	12:48	224	13	22:32
TSE	3	0	536	5	4:16	266	11	9:09
	3	1	386	7	4:16	206	14	6:35
	5	0	656	4	2:34	406	7	6:43
	5	1	626	4	2:34	346	8	6:25
	5	2	496	6	2:34	286	10	5:05
	7	0	686	4	1:50	546	5	5:01
	7	1	666	4	1:50	486	6	4:52
	7	2	576	5	1:50	426	7	4:13
	7	3	486	6	1:50	366	8	3:33
	9	0	686	4	1:25	686	4	3:54
	9	1	626	4	1:25	626	4	3:54
	9	2	636	4	1:25	566	5	3:37
	9	3	626	4	1:25	506	5	3:34
	3	0	356	8	4:16	206	14	6:05
TGSE ( $256 \times 256$ )	5	0	486	6	2:34	276	10	4:59
	7	0	631	4	1:50	351	8	4:37
	3	0	399	7	8:32	231	12	6:49
TGSE ( $512 \times 512$ )	5	0	559	5	5:07	284	10	5:43
	7	0	704	4	2:51	389	7	5:09

Um mit einer bestimmten Technik mehr Schichten aufnehmen zu können, bleibt die Möglichkeit, die Repetitionszeit zu erhöhen, was im Endeffekt eine längere Akquisitionszeit TA bedeutet. So lassen sich mit CPMG bei  $TR = 3000 \text{ ms}$  12 Schichten aufnehmen, während mit TSE bei  $TF = 5$  und  $N_{\text{EC}} = 1$  bei gleichem TR nur 4 Schichten aufzunehmen sind. Um mit dieser TSE-Sequenz ( $T_{\text{EZ}} = 626 \text{ ms}$ ) ebenfalls 12 Schichten aufzunehmen, wird ein minimales TR von 7512 ms benötigt, woraus sich bei ansonsten identischen Parametern eine Akquisitionszeit von 6:25 Minuten ergibt. Im Vergleich zur mit

<sup>VII</sup> Mit der TSE-Technik mit  $TF = 9$  und  $N_{\text{EC}} = 0$  können gerade maximal 7 Bilder aufgenommen werden.

der Standard-CPMG-Sequenz benötigten Messzeit von 12:48 Minuten bleibt immer noch ein Faktor zwei erhalten. Das Ergebnis der entsprechenden Rechnungen für 12 Schichten ist für die restlichen Sequenzen in der letzten Spalte von Tabelle 4.6 einzusehen.

## 4.3 Auswerteverfahren

Anhand der bestrahlten Gele lässt sich nach der Messung am MRT und der Berechnung der R2-Karten der Zusammenhang  $R2(D)$  zwischen R2 und der Dosis über zwei unterschiedliche Methoden bestimmen. Diese und die in Frage kommenden Fitmethoden zur Beschreibung des Zusammenhangs  $R2(D)$  werden in den folgenden Abschnitten genauer erläutert. Aus den Parametern des gewählten Fits, der R2-Relaxationsrate sowie den entsprechenden Fehlern lässt sich letztendlich der erreichbare Dosisfehler  $\Delta D$  berechnen, der zur Beurteilung der Sequenzen herangezogen werden kann.

### 4.3.1 Prinzip der Dosimetrie mit Polymergelen

Für die Dosimetrie mit Polymergelen sind mindestens zwei Gele nötig. Diese sollten aus derselben Charge stammen, um sicherzustellen, dass sie die gleichen chemischen Eigenschaften haben. Eines dieser Gele wird zu Kalibrationszwecken mit bekannten Dosen bestrahlt, woraus sich nach der Messung am MRT der Zusammenhang  $R2(D)$  bzw.  $D(R2)$  ergibt. Das zweite Gel wird mit dem zu vermessenden Feld behandelt und ebenfalls mittels MRT ausgewertet, wobei dieselben Sequenzen und Messparameter verwendet werden wie beim Kalibrationsgel. Durch die Übertragung der Kalibration  $D(R2)$  auf die R2-Daten des zweiten Gels kann die applizierte Dosis rekonstruiert werden.

Es ist zu empfehlen, für die Kalibrationsbestrahlung dieselbe Strahlenart mit denselben Parametern zu wählen, mit der auch das zu verifizierende Feld übertragen werden soll. Die chemischen Reaktionen im Gel und in der Folge dessen Sensitivität sind abhängig von der verwendeten Strahlung, da verschiedene Strahlenarten sich in ihren linearen Energietransfers und in der Dosisrate unterscheiden (Kap. 2.3).

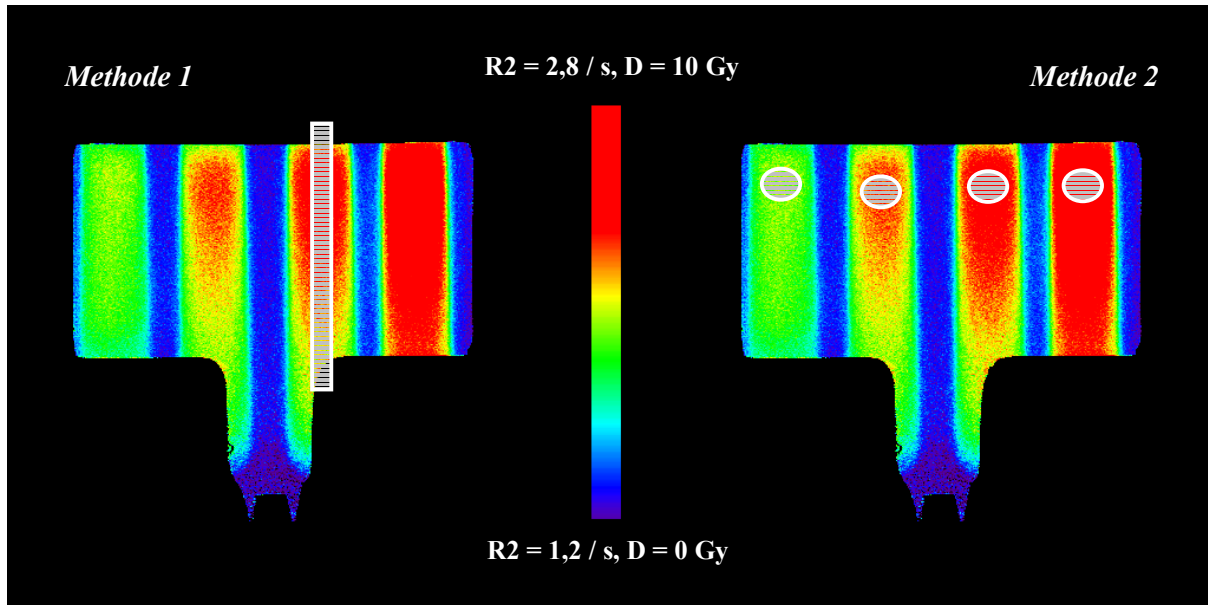
### 4.3.2 Berechnung der R2-Karten

Aus einer Serie T2-gewichteter Bilder lassen sich nach dem in den Grundlagen beschriebenen Prinzip R2-Karten berechnen. Die ersten drei Echos wurden mit CPMG und TGSE bei der Berechnung der Karten wegen des Einschwingverhaltens der ersten Echos (vgl. Kap. 4.2.4) bei diesen Techniken nicht berücksichtigt.

Um eine Beeinflussung der R2-Berechnung durch Rauschen zu verhindern, wurden die jeweils letzten Bilder einer Serie daraufhin überprüft, ob das Signal im gesamten Objektbereich des Bildes weit genug über dem mittleren Rauschen  $N$  lag. Dazu wurde als Ausschlusskriterium ein Schwellwert  $S = 5 \cdot N$  definiert. Sobald im Objektbereich des zeitlich letzten Bildes einer Serie die Signale von mehr als etwa 20 Bildpunkten dieses Kriterium nicht erfüllten, wurde das entsprechende Bild nicht in der Berechnung der R2-Karte berücksichtigt. In dem Fall wurde das vorletzte Bild der Serie nach demselben Kriterium untersucht. Falls in diesem ebenfalls die Signalintensitäten von mehr als 20 Punkten unter  $S$  blieben, wurde wiederum das davor liegende Bild verwendet. Abbildung 4.21 zeigt exemplarisch farbcodierte R2-Karten von gel\_120202 zur Bestimmung von  $R2(D)$ .

### 4.3.3 Bestimmung der R2(D)-Abhängigkeit

Aus der Messung des bestrahlten Gels am MRT wird die Abhängigkeit der Spin-Spin-Relaxationsrate  $R_2$  von der applizierten Dosis  $D$  gewonnen. Der Zusammenhang  $R_2(D)$  lässt sich auf zwei Arten bestimmen, die sich in der Anzahl der Datenpunkte und ganz wesentlich im zeitlichen Aufwand unterscheiden. Während bei der aufwendigeren Methode die vollständigen Tiefendosisprofile ausgenutzt werden, wird bei der zweiten Methode nur das Dosismaximum betrachtet.



**Abbildung 4.21:** Methoden zur Bestimmung der Dosis- $R_2$ -Kalibration: Im *linken* Bild wird in einer  $R_2$ -Karte in Strahlrichtung (hier von oben nach unten) eine Box positioniert, in der zeilenweise über die  $R_2$ -Werte gemittelt wird. Der so gewonnene Wert wird der entsprechenden Zeilenposition zugeordnet, woraus sich Tiefen- $R_2$ -Profile ergeben wie exemplarisch in Abbildung 4.22 b) für 8 Gy demonstriert. Durch Vergleich eines Tiefen- $R_2$ -Profils mit dem entsprechenden bekannten Tiefendosisprofil (vgl. Abb. 4.22 a) ergibt sich für jede eingestrahlte Dosis eine große Anzahl von Punkten für die Kalibrationskurve. Bei der zweiten Methode (*rechtes Bild*) wird jeweils im Maximum eines Tiefen- $R_2$ -Profils eine ROI platziert. Das mittlere  $R_2$  dieser ROI wird der maximalen Dosis des jeweiligen Profils zugeordnet, so dass sich pro Profil bzw. Dosis nur ein Punkt der Kalibrationskurve ergibt.

#### 4.3.3.1 Kalibration über vollständige Tiefendosisprofile

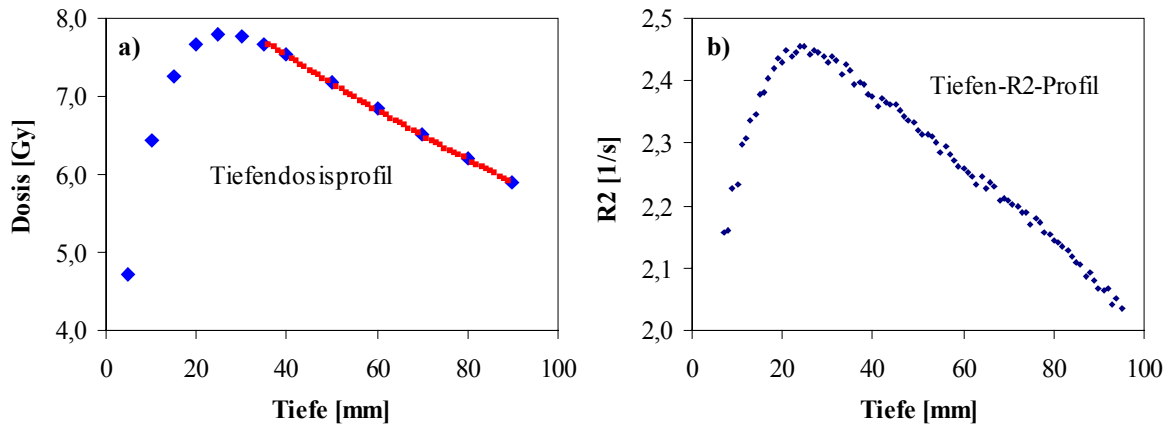
Bei dieser ersten Methode wird das vollständige Tiefendosisprofil  $D(x)$  (Abb. 4.22 a), das am PRIMUS-Beschleuniger mit einer Ionisationskammer im Wasserphantom gemessen wurde (Anhang B), mit einem entsprechenden, am MRT gemessenen Tiefen- $R_2$ -Profil  $R_2(x)$  verglichen (Abb. 4.22 b).

##### Ermittlung des Tiefen- $R_2$ -Profils und Definition des relativen Fehlers $\Delta R_{2,rel}$

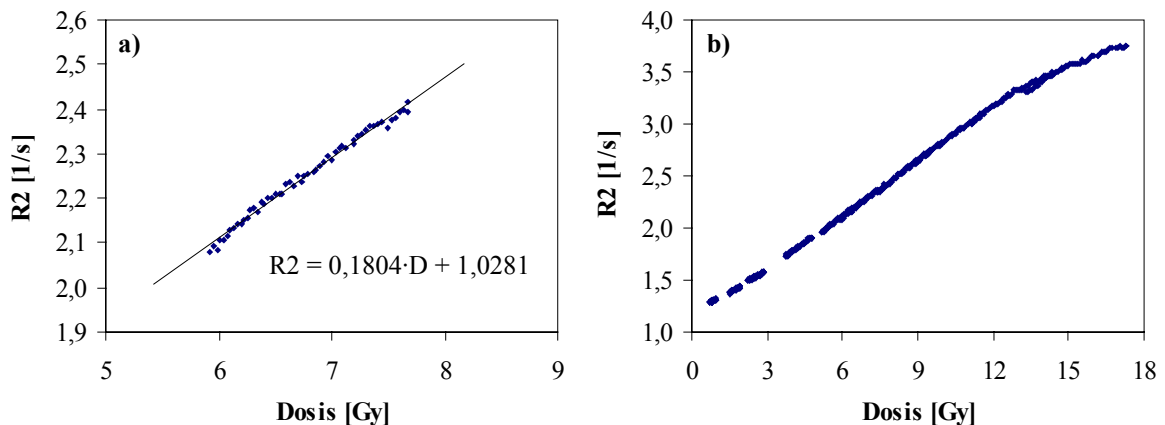
Um  $R_2(x)$  aus einer  $R_2$ -Karte zu extrahieren, wird in Strahlrichtung eine rechteckige ROI positioniert (Abb. 4.21, *links*), deren Breite wegen der zum Strahlrand hin abfallenden Dosis (vgl. Strahlquerschnitte, Anhang B, Abb. B.2 b) deutlich kleiner bleiben muss als der Strahl selbst. Über die Breite der Box werden die  $R_2$ -Werte für jede Zeile bzw. Tiefe  $d$  gemittelt, woraus sich jeweils ein  $R_2(d)$  ergibt. Die dabei auftretende Standardabweichung definiert den Fehler  $\Delta R_2(d)$ . Da der Quotient  $q(d) = \Delta R_2(d) / R_2(d)$  nahezu konstant über die gesamte Tiefe ist, kann dem gesamten Profil  $R_2(x)$  ein

relativer Fehler zugeordnet werden. Die Mittelung aller  $q(d)$  über die gesamte Tiefe liefert einen Mittelwert  $Q$  und die Standardabweichung  $\sigma_q$ . Durch  $\Delta R2_{\text{rel}} = Q + 2 \cdot \sigma_q$  wird schließlich der endgültige relative Fehler definiert, der einem Tiefen-R2-Profil zuzuordnen ist.

Für jede Dosis und damit für jedes Profil  $R2^D(x)$  ergibt sich aufgrund der Bestrahlung der Gele mit mehreren Dosen  $D$  ein zugehöriger relativer Fehler  $\Delta R2_{\text{rel}}^D$ . Der in der Berechnung des Dosisfehlers eingesetzte Fehler  $\Delta R2$  (Gl. (4.15) bzw. (4.17)) wird festgelegt durch das Maximum der  $\Delta R2_{\text{rel}}^D$ .



**Abbildung 4.22:** Die mit einer Ionisationskammer im Wasserphantom am PRIMUS-Linearbeschleuniger (Anhang B) gemessene Tiefendosiskurve (a, blau) für 7,8 Gy im Maximum wurde unter der Annahme eines exponentiellen Dosisabfalls in ausreichender Tiefe hinter dem Maximum durch Interpolation um zusätzliche Punkte (rot) erweitert. Eine Dosis in bestimmter Tiefe  $d$  hinter dem Maximum wird einem R2-Wert in derselben Tiefe hinter dem R2-Maximum zugeordnet, um die Dosis-R2-Kalibration zu erhalten (Abb. 4.23).



**Abbildung 4.23:** Aus der Zuordnung der in Abbildung 4.22 b) gezeigten  $R2(x)$  zu den entsprechenden Tiefendosen  $D(x)$  ergibt sich der in a) dokumentierte lineare Zusammenhang  $R2(D)$ , hier exemplarisch für eine Bestrahlung mit 15 MV-Photonen, 15 mm Kollimator und 7,8 Gy im Maximum. Die Kombination mehrerer solcher Kalibrationen aus Bestrahlungen mit unterschiedlichen Dosen ist in b) dokumentiert. Für Dosen über etwa 14 Gy deutet sich eine Sättigung an, während für Dosen  $< 3$  Gy die Linearität aufgrund der Sensitivität des Gels ebenfalls verloren geht.

Die Referenzmessung am Linearbeschleuniger liefert nur eine begrenzte Anzahl von Datenpunkten (Anhang B). So sind im Tiefendosisprofil  $D(x)$  die ersten drei Messpunkte hinter dem Maximum noch in einem Abstand von 5 mm aufgenommen, die weiteren Punkte liegen 10 mm auseinander

(Abb. 4.22 a). Die Punkte des Tiefen-R2-Profiles sind dagegen in einem Abstand von 1 mm bekannt. Um dies ausnutzen zu können, wurden die fehlenden Punkte von  $D(x)$  interpoliert. Dabei wurde angenommen, dass ab einer Tiefe von 10 mm hinter dem Dosismaximum mit einem exponentiellen Dosisabfall gerechnet werden kann, was in sehr guter Näherung zutrifft (Abb. B.2 a).

### **Bestimmung des R2(D)-Zusammenhangs**

Die Bestrahlung am PRIMUS wurde so geplant, dass das Dosismaximum in einer Tiefe von 25 mm zu erwarten ist. Aufgrund der variierenden Stärke des Glasbodens des Gelgefäßes konnte dies allerdings nicht immer realisiert werden. Eine zusätzliche räumliche Verschiebung des Profils gegenüber dem mit der Ionisationskammer gemessenen wird auch durch die Positionierung des Gelbehälters im MRT verursacht. Diese Verschiebungen wirken sich so aus, dass der gemeinsame Nullpunkt, der durch den Strahleintrittsort definiert wurde, nicht mehr gegeben ist. Um eine bestimmte Dosis dem richtigen R2 zuordnen zu können, müssen die beiden Kurven durch eine räumliche Anpassung in Strahlrichtung daher zunächst in Übereinstimmung gebracht werden. Hierbei hat sich eine Orientierung an den Maxima der beiden Kurven bewährt.

Nach dieser Anpassung wird für alle verfügbaren Werte die Dosis im Abstand  $d$  hinter dem Dosismaximum dem R2-Wert im selben Abstand hinter dem R2-Maximum zugeordnet, woraus die Kalibrationskurve gewonnen wird (Abb. 4.23 a). Wird das Gel mit mehreren unterschiedlichen Dosen bestrahlt, so erhält man auf diese Weise mehrere Kalibrationskurven, deren Kombination eine Kalibration über einen größeren Dosisbereich erlaubt.

### **4.3.3.2 Kalibration über die Maxima der Tiefendosiskurven**

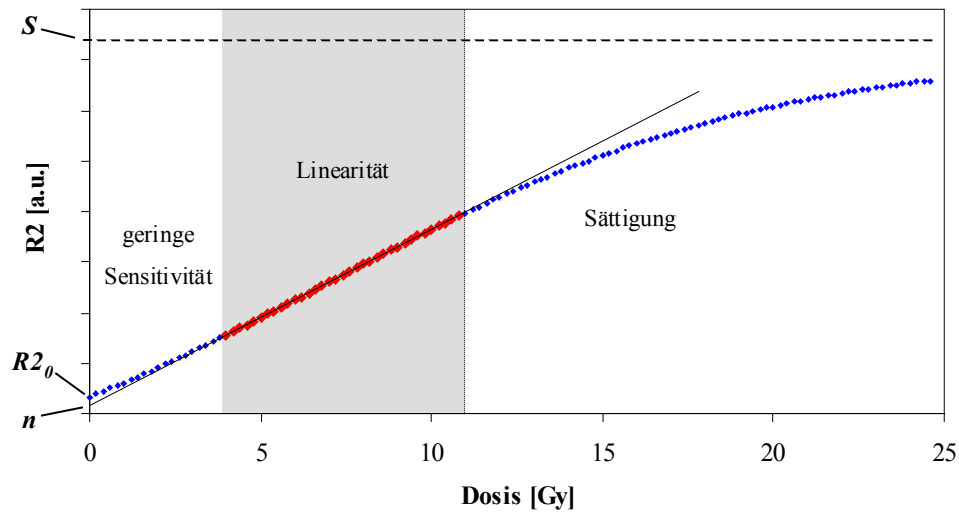
Mit der zweiten Kalibrationsmethode werden lediglich die Maxima der beiden Tiefenverläufe  $R2(x)$  und  $D(x)$  einander zugeordnet, so dass dementsprechend für jede eingestrahlte Dosis nur ein Punkt der Kalibrationskurve gemessen wird. Das Gel muss daher mit mehreren unterschiedlichen Dosen bestrahlt werden, um eine aussagekräftige und für einen ausreichenden Dosisbereich geltende Kalibration zu erhalten.

Das Maximum der Tiefendosiskurve ist direkt aus der Referenzmessung am PRIMUS bekannt, während die R2-Daten durch die Positionierung von ROIs in den R2-Karten ermittelt werden müssen (Abb. 4.21, *rechts*). Der Mittelwert  $\overline{R2}$  einer ROI wird der maximalen Dosis des entsprechenden Profils  $D(x)$  zugeordnet, wodurch sich letztendlich die Kalibrationskurve  $R2(D)$  ergibt. Für jede ROI ergibt sich außerdem eine Standardabweichung  $\sigma_{R2}$ , über die der relative Fehler von R2 in der ROI definiert wird durch  $\Delta R2_{\text{rel}} = \sigma_{R2} / \overline{R2}$ . Ein solcher relativer Fehler  $\Delta R2_{\text{rel}}^D$  ergibt sich für jede Dosis  $D$ . Der in Gleichung (4.15) bzw. (4.17) eingesetzte Fehler für R2 ist in Analogie zur im vorhergehenden Abschnitt vorgestellten Kalibrationsmethode festgelegt durch das Maximum der  $\Delta R2_{\text{rel}}^D$ .

### **4.3.4 Fitmethoden**

Der ermittelte Zusammenhang zwischen R2 und der Dosis zeigt in Dosisbereichen zwischen etwa 3 Gy und 14 Gy (je nach Mischung) eine lineare Abhängigkeit. Unter- und oberhalb bestimmter Dosen ist aufgrund der Empfindlichkeit des Gels bzw. aufgrund von Sättigungseffekten keine Linearität mehr gegeben. Über den gesamten Dosisbereich, angefangen bei 0 Gy bis hinauf zu Dosen in Größenordnungen über 20 Gy, lässt sich das Verhalten  $R2(D)$  durch eine sigmoide Funktion beschreiben.





**Abbildung 4.24:** Typischer  $R2(D)$  Verlauf mit einem Bereich verminderter Sensitivität für geringe Dosen, einer Region mit linearer Dosisantwort und einem Sättigungsverhalten für hohe Dosen. Die Parameter  $R2_0$  und  $S$  sind die Parameter der sigmoiden Fitfunktion (Gl. (4.16)), mit der der Verlauf simuliert wurde,  $n$  ist der Achsenabschnitt des linearen Fits. Für den linearen Fit werden nur die Daten des grau hinterlegten, linearen Bereiches berücksichtigt, so dass bei der Berechnung von Dosen aus  $R2$ -Werten über die Fitfunktion nur ein eingeschränkter Wertebereich zur Verfügung steht. Die Anwendung der linearen Fitfunktion auf  $R2$ -Werte oberhalb des linearen Bereiches führt zu einer Unterschätzung der Dosis, während durch  $R2$ -Werte aus dem Bereich der verminderten Sensitivität mit der linearen Fitfunktion zu große Dosen vorgetäuscht werden.

#### 4.3.4.1 Linearer Fit

Für den linearen Dosisbereich des Gels kann ein linearer Fit zur Bestimmung der Kalibrationsfunktion  $R2(D)$  verwendet werden. Für diesen muss aus den gemessenen Daten in der Regel eine Auswahl getroffen werden. Dementsprechend gilt die Kalibration auch nur für den berücksichtigten Dosisbereich.

Aus Steigung  $m$  und Achsenabschnitt  $n$  des linearen Fits an die ausgewählten Daten sowie aus  $R2$  und den entsprechenden Fehlern  $\Delta x_i$  lässt sich nach Gleichung (4.15) der Dosisfehler  $\Delta D$  bestimmen, der das ausschlaggebende Kriterium zur Beurteilung der untersuchten Sequenzen darstellt:

$$R2(D) = m \cdot D + n \quad \Rightarrow \quad D(R2) = \frac{R2 - n}{m} \quad (4.14)$$

$$\Delta D = \sqrt{\left(\frac{1}{m} \cdot \Delta R2\right)^2 + \left(-\frac{1}{m} \cdot \Delta n\right)^2 + \left(-\frac{R2 - n}{m^2} \cdot \Delta m\right)^2} \quad (4.15)$$

Die Fehler  $\Delta m$  und  $\Delta n$  folgen direkt aus dem Fit, die Definition von  $\Delta R2$  hängt ab von der Kalibrationsmethode aus Kapitel 4.3.3.

Bei der Übertragung der Kalibration auf ein zweites bestrahltes Gel ist zu beachten, dass der Achsenabschnitt des linearen Fits nicht dem  $R2$ -Wert im unbestrahlten Gebiet des Gels  $R2_0$  entspricht (Abb. 4.24). Hiermit ist eine potentielle Fehlerquelle bei der Berechnung von Dosen aus  $R2$  verbunden, da auch im unbestrahlten Gebiet des Gels eine Dosis berechnet wird, die von Null verschieden ist,

was eine Überschätzung der Dosis bedeutet. Dies ist wegen der beschränkten Sensitivität des Gels für geringe Dosen und dem damit verbundenen reduzierten Ansprechvermögen ein grundsätzliches Problem der linearen Fitmethode, da diese das Abknicken der Kalibrationskurve nicht berücksichtigt. Werden mit der linearen Fitfunktion Dosen aus R2-Werten berechnet, die oberhalb des linearen Bereiches liegen, so werden Werte produziert, die zu geringe Dosen vortäuschen und damit eine Dosisunterschätzung bedeuten.

#### 4.3.4.2 Sigmoider Fit

Mit einer sigmoiden Funktion lassen sich die experimentell ermittelten Daten für den gesamten Dosisbereich beschreiben. Die Probleme der Über- und Unterschätzung der Dosis beim linearen Fit außerhalb des linearen Bereiches ergeben sich daher nicht mehr. Die sigmoide Fitfunktion lässt sich mit den Parametern  $R2_0$ ,  $S$  und  $k$  ausdrücken, die – in dieser Reihenfolge – die Relaxationsrate im unbestrahlten Gebiet, diejenige in der Sättigung und die Krümmung der Kurve beschreiben. Sobald die Fitparameter ermittelt sind, lässt sich die zu jedem beliebigen R2 gehörende Dosis nach folgender Gleichung berechnen:

$$R2(D) = \frac{R2_0 \cdot S}{R2_0 + (S - R2_0) \cdot \exp(-S \cdot k \cdot D)} \Rightarrow D(R2) = -\frac{1}{S \cdot k} \cdot \ln\left(\frac{R2_0 \cdot (S - R2)}{R2 \cdot (S - R2_0)}\right) \quad (4.16)$$

$$\Delta D = \sqrt{\left(\frac{\partial D}{\partial R2_0} \cdot \Delta R2_0\right)^2 + \left(\frac{\partial D}{\partial S} \cdot \Delta S\right)^2 + \left(\frac{\partial D}{\partial k} \cdot \Delta k\right)^2} \quad (4.17)$$

Der vollständige Ausdruck für  $\Delta D$  findet sich in Anhang E. Um die Fitparameter mit ausreichender Genauigkeit bestimmen zu können, muss das Gel mit so hohen Dosen bestrahlt werden, dass es in den hohen Sättigungsbereich gelangt, wo kaum mehr Änderungen von R2 mit der Dosis zu beobachten sind. Desweiteren müssen auch im Niedrigdosisbereich zwischen 0 Gy und 3 Gy einige Messpunkte aufgenommen werden. Letzteres ist kein Problem, da zur Untersuchung der Sequenzen die Gele auch mit Dosen im Bereich von 1 Gy bestrahlt wurden. Der Hochdosisbereich dagegen wird bei der Standard-Bestrahlung der Gele, bei der die höchste Dosis immer noch unter 20 Gy liegt, nicht abgedeckt.

#### 4.3.5 Berechnung des Dosisfehlers $\Delta D$

Die Dosisfehler  $\Delta D$  wurden unabhängig von der eingesetzten Fitmethode nach demselben Prinzip berechnet. Über den für den jeweiligen Fit zugrunde gelegten R2-Bereich werden nach Gleichung (4.14) und (4.15) (linearer Fit) bzw. Gleichung (4.16) und (4.17) (sigmoid) die Dosen  $D(R2)$  und die entsprechenden absoluten Fehler  $\Delta D(R2)$  berechnet. Der Quotient  $\Delta D_i / D_i$  für ein bestimmtes  $R2_i$  bestimmt den mit der Dosis  $D_i$  verbundenen relativen Fehler.

Um die unterschiedlichen Techniken miteinander zu vergleichen, wurden zunächst die relativen Fehler über den gesamten gültigen Dosisbereich ermittelt. Da über diesen Bereich zum Teil relativ große Schwankungen auftraten, so dass ein mittlerer Dosisfehler nur schwer zu definieren war, wurde  $\Delta D / D$  für eine feste Dosis von  $D = 8$  Gy mit jeder Technik berechnet und als Maß für die Dosisauflösung definiert.

## 4.4 Sequenztest am Gel-Dosimeter

Neben der chemischen Zusammensetzung des Gels, die nur im Rahmen einer einzelnen Messreihe variiert wurde, beeinflusst die MR-Messtechnik die Güte der Dosisverifikation mit der MR-Gel-Dosimetrie. Nach der Auswahl einer geeigneten Technik - in der Gel-Dosimetrie bisher standardmäßig eine CPMG-Sequenz - spielen die Messparameter die wesentliche Rolle. Die in Frage kommenden Techniken und Parameter wurden in Kapitel 4.1 erläutert und nach den Tests am Präzisionsphantom auf ihre Tauglichkeit zum Einsatz in der Gel-Dosimetrie untersucht. Hierzu wurden neue Kriterien zur Beurteilung der Sequenzen aufgestellt, die sich an den Anforderungen der Strahlentherapie an Dosimeter zur Dosisverifikation orientieren:

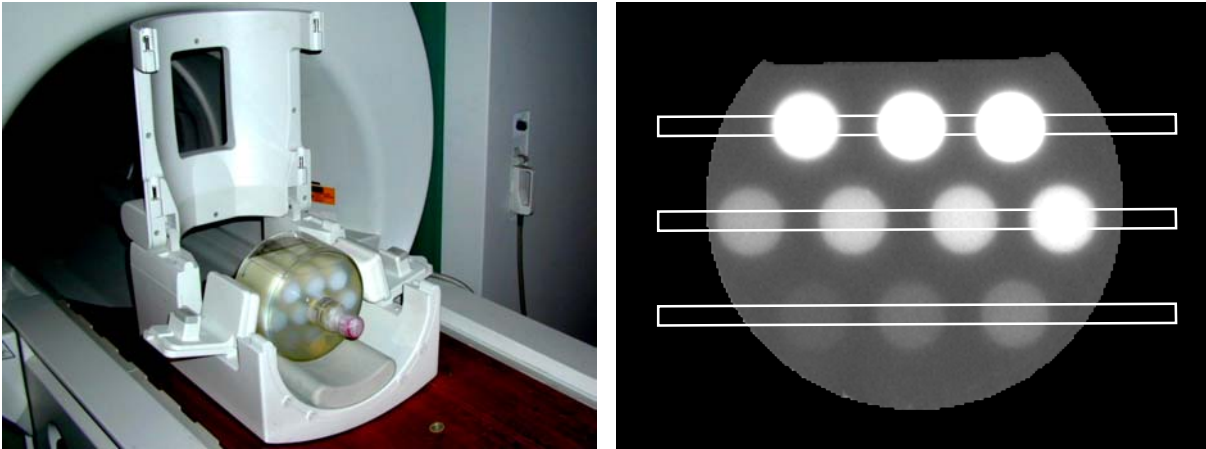
- *Hohe isotrope räumliche Auflösung:*  
Die Forderungen bezüglich räumlicher Auflösung in-plane wurden schon in den Phantommessungen berücksichtigt und durch alle im Folgenden zu untersuchenden Sequenzen erfüllt. Die dritte Raumrichtung und damit die Isotropie wird durch die Möglichkeit abgedeckt, die Schichten in der Messung frei zu positionieren.
- *Hohe Dosisauflösung:*  
Der Fehler, mit dem eine Dosisverteilung verifiziert werden kann, sollte in Dosisbereichen, die für die Strahlentherapie relevant sind, deutlich unter 5 % bleiben.

Die in Kapitel 4.1 beschriebenen Sequenzen wurden am mit bekannten Dosen bestrahlten Gel getestet. Aus den Parametern des Fits der R2-Daten an die Dosen lässt sich nach Gleichung (4.15) bzw. (4.17) ein Ausdruck für den Dosisfehler ableiten. Der relative Dosisfehler  $\Delta D_{\text{rel}}$  wird als Maß der Güte der untersuchten Sequenz angenommen. Da der Dosisfehler nicht konstant über den untersuchten Dosisbereich ist, wird der relative Fehler für eine feste Dosis von  $D = 8 \text{ Gy}$  als Vergleichswert verwendet. Der Vergleich der Sequenzen wird im folgenden Abschnitt am Beispiel von gel\_120202 mit der CPMG-Standard-Technik, der TSE-Sequenz mit  $TF = 5$  und  $N_{\text{EC}} = 0$  und der TGSE-Sequenz mit  $TF = 5$  ausführlich dokumentiert, während die Ergebnisse der restlichen Sequenzen in Tabellenform beschrieben werden. Weitere Ergebnisse mit unterschiedlichen Gelen und Sequenzen sind in Kapitel 4.5 zusammengefasst. Die dort dokumentierten Messungen sind allerdings vor dem Hintergrund der Reproduzierbarkeit und Stabilität der bestrahlten Gele ohne das Ziel systematischer Sequenzvergleiche durchgeführt worden.

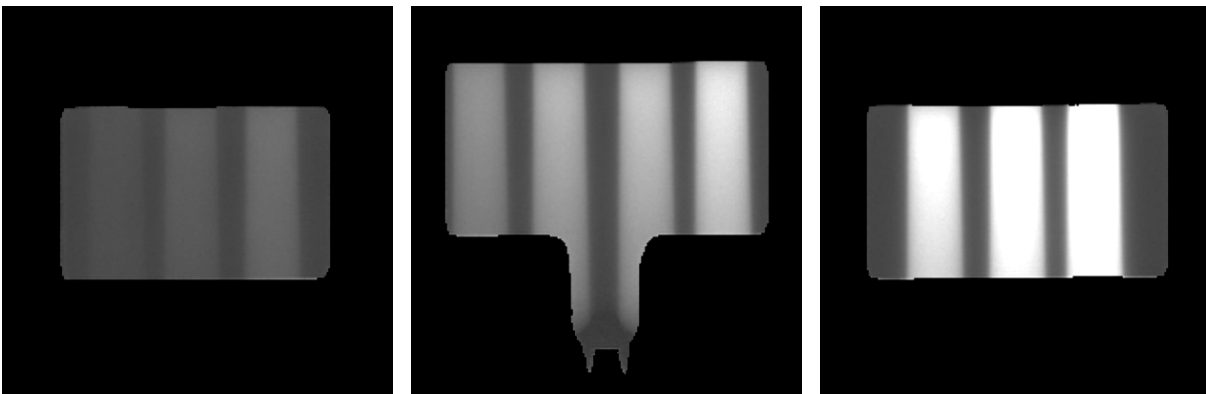
### 4.4.1 Messprotokoll

Zur Bestimmung der Dosisauflösung der unterschiedlichen Techniken nach abgeschlossener Entwicklung wurden ausschließlich Sequenzen mit einer Auslesezeit von  $3840 \mu\text{s}$  benutzt. Die Repetitionszeit wurde zu  $4000 \text{ ms}$  festgesetzt, und es wurden 3 Akquisitionen aufgenommen. Die nominelle räumliche Auflösung wurde zu ca.  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  in-plane bei einer Schichtdicke von  $5 \text{ mm}$  gewählt. Nur für die hochauflösenden TGSE-Sequenzen wurde bei einem FoV von  $256 \text{ mm}$  mit  $TF = 5$  eine  $510 \times 512$ -Matrix und mit  $TF = 7$  eine  $511 \times 512$ -Matrix gewählt, um eine räumliche Auflösung von

$0,5 \times 0,5 \times 5 \text{ mm}^3$  zu erhalten. Abbildung 4.25 und 4.26 dokumentieren die Positionierung der Schichten und die resultierenden R2-Karten.



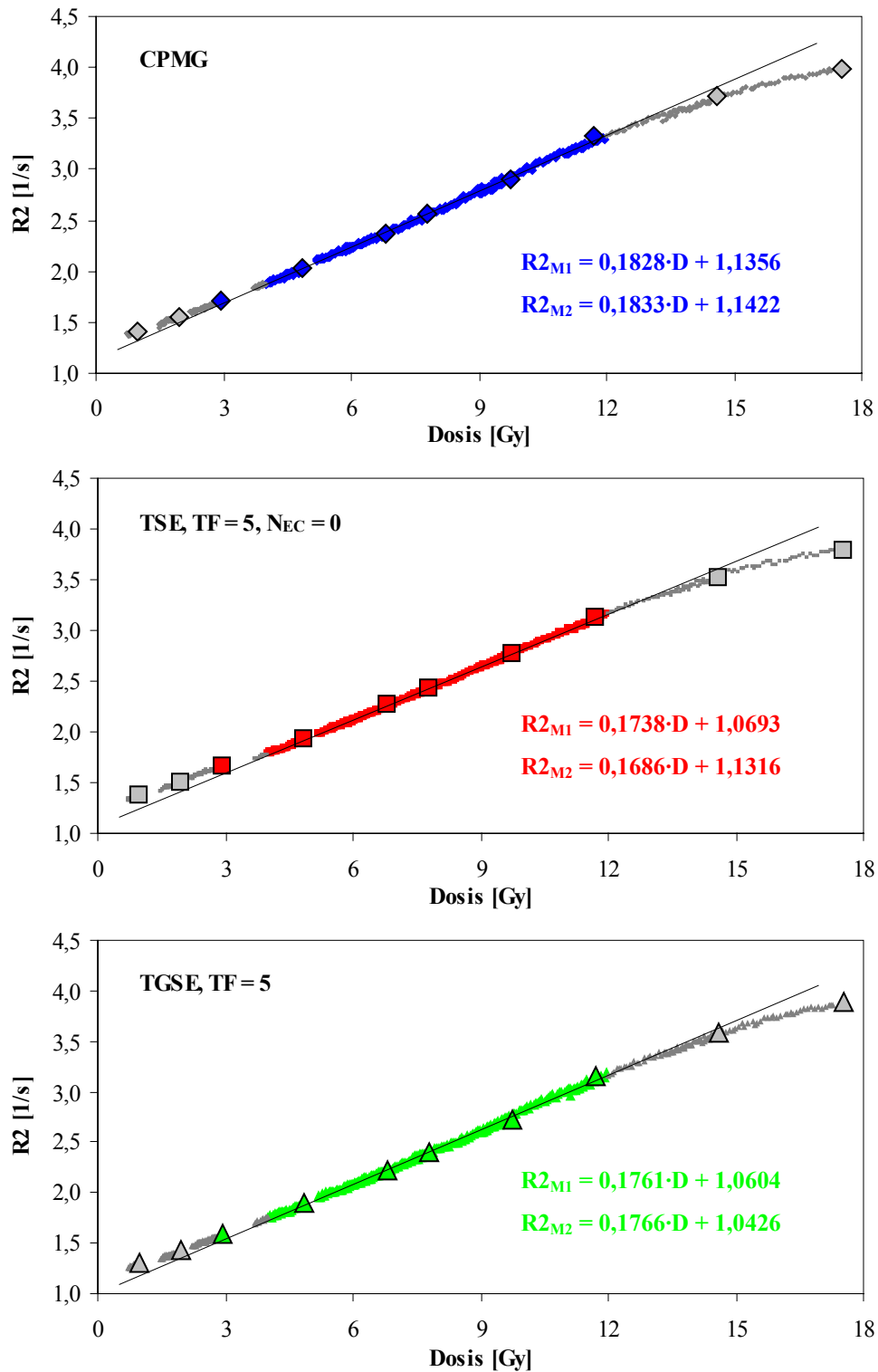
**Abbildung 4.25:** *Links:* Positionierung von gel\_120202 in der Kopfspule. *Rechts:* Transversal orientierte R2-Karte mit Profilansicht der zur Bestimmung der Tiefen-R2-Profile positionierten Schichten. Die aus den Messungen dieser Schichten resultierenden R2-Karten sind in Abbildung 4.26 dargestellt.



**Abbildung 4.26:** Zur Veranschaulichung der Schichtpositionierung (vgl. Abb. 4.25): Resultierende coronare R2-Karten von gel\_120202. Deutlich zu erkennen sind die (von oben) bestrahlten und polymerisierten Regionen, in denen der Grauwert mit der applizierten Dosis ansteigt.

#### 4.4.2 Dosis-R2-Kalibration mit ausgewählten Sequenzen

Für die ausführlichen Kalibrationsmessungen mit CPMG, TSE ( $TF = 5$ ,  $N_{EC} = 0$ ) und TGSE ( $TF = 5$ ) wurden zur Bestimmung der Abhängigkeit  $R2(D)$  beide in Kapitel 4.3.3.1 bzw. 4.3.3.2 beschriebenen Methoden verwendet: Das im Folgenden mit ‘Methode 1’ bzw. ‘ $M1$ ’ bezeichnete Verfahren verarbeitet die vollständigen Tiefendosisprofile, während bei ‘Methode 2’ (‘ $M2$ ’) nur die Dosen im Maximum des Profils betrachtet werden. Zusätzlich wird für die drei Sequenzen unterschieden zwischen linearen Fits für  $M1$  und  $M2$  sowie einem sigmoiden Fit, der jedoch nur mit Daten durchgeführt wird, die mit  $M1$  produziert wurden.



**Abbildung 4.27:** Dosis- $R_2$ -Kalibrationskurven, exemplarisch für Standard-CPMG, TSE ( $TF = 5$ ,  $N_{EC} = 0$ ) und TGSE ( $TF = 5$ ). Die mit den großen, umrahmten Markierungen gekennzeichneten Datenpunkte basieren auf Methode 2, bei der nur die Maxima der Tiefendosiscurven betrachtet wurden. Die farbig gekennzeichneten Datenpunkte für Dosen zwischen 4 Gy und 12 Gy wurden zur Ermittlung der linearen Fitfunktion genutzt. Die mit den beiden Methoden ermittelten Kalibrationsfunktionen ( $R_{2,M1}$  bzw.  $R_{2,M2}$ ) unterscheiden sich nur unwesentlich. Der Verlauf über den kompletten Dosisbereich lässt sich in guter Näherung mit einer sigmoiden Funktion beschreiben.

Abbildung 4.27 zeigt die Ergebnisse der Messungen zur Abhängigkeit der Relaxationsrate  $R_2$  von der applizierten Dosis  $D$ . Der sigmoide Verlauf kann beginnend mit der reduzierten Sensitivität für kleine Dosen, dem linearen Verhalten für Dosen zwischen etwa 3 Gy und 14 Gy und der bei etwa 15 Gy eintretenden Sättigung gut nachvollzogen werden. Der gravierendste Unterschied der Methoden liegt in der Anzahl der zur Verfügung stehenden Messpunkte: Während die Messung über  $M_2$  lediglich 10 Datenpunkte liefert, von denen sich jedoch nur 6 für einen linearen Fit zur Ermittlung der Abhängigkeit  $R_2(D)$  eignen, liefert  $M_1$  mit der gewählten räumlichen Auflösung 550 Datenpunkte, von denen im angeführten Beispiel 275 Punkte für den Fit genutzt wurden. Dabei wurde der Datenbereich über Dosen zwischen 4 Gy und 12 Gy für den linearen Fit relativ vorsichtig gewählt, um sicherzugehen, dass alle Punkte auf der Geraden liegen. Für den sigmoiden Fit werden alle 550 Punkte genutzt.

Die Parameter und Fehler der linearen und der sigmoiden Fits sowie die resultierenden Dosisfehler sind für die drei Sequenzen in Tabelle 4.7 zusammengefasst. Die Akquisitionszeiten sind - wie bei der Wahl des Turbo-Faktors zu erwarten war - bei TSE und TGSE gegenüber CPMG um einen Faktor 5 reduziert.

#### 4.4.2.1 Lineare Fitfunktion

##### Methode 1:

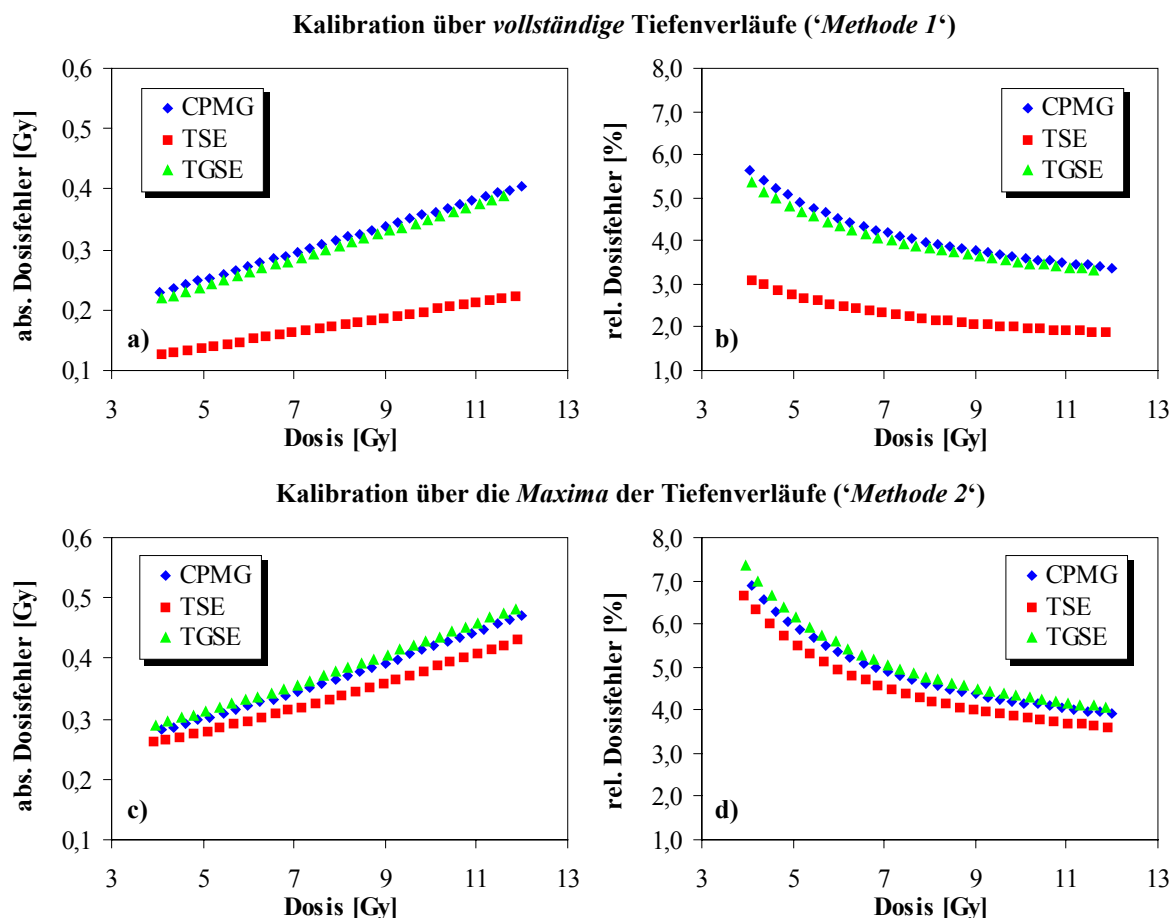
Der Vergleich der Ergebnisse des linearen Fits mit Daten aus  $M_1$  zeigt, dass die Fehler  $\Delta m$  und  $\Delta n$  der Fitparameter für alle drei Sequenztechniken in derselben Größenordnung unter 1% liegen. Der Unterschied der Techniken macht sich erst bei der Betrachtung des relativen Fehlers von  $R_2$  bemerkbar. Für CPMG liegt dieser bei 2,2 %, so dass für den Dosisfehler der CPMG-Technik für einen Dosisbereich zwischen 4 Gy und 12 Gy Werte zwischen 5,6 % und 3,4 % berechnet wurden. Der  $R_2$ -Fehler von TSE dagegen ist mit 1,2 % deutlich geringer, was sich merklich auf die Dosisauflösung von 3,1 % für 4 Gy und 1,9 % für 12 Gy auswirkt. TGSE ist vergleichbar mit CPMG,  $\Delta R_2$  beläuft sich auf 2,2 %, der Dosisfehler liegt zwischen 5,3 % und 3,3 %, %.

Einen übersichtlicheren Vergleich liefert der Dosisfehler bei  $D = 8$  Gy: TSE ist mit 2,2% deutlich genauer als CPMG (4,0%) und TGSE (3,8%).

##### Methode 2:

Bei Betrachtung der Ergebnisse, die sich aus  $M_2$  ergeben, fällt schon bei den Fehlern der Fitparameter auf, dass sie nun in Bereichen zwischen 2% und 4% liegen, während die Fehler für  $R_2$  kleiner werden und sich für die drei Sequenzen aneinander annähern. Die Diskrepanz zwischen den Dosisfehlern von TSE auf der einen Seite und CPMG sowie TGSE auf der anderen Seite ist im Vergleich zu  $M_1$  deutlich geringer: CPMG ergibt mit einem  $R_2$ -Fehler von 1,7 % Dosisfehler zwischen 6,9 % und 3,9 %. Mit der TSE-Sequenz, für die ein Fehler der  $R_2$ -Bestimmung von 1,0 % ermittelt wurde, liegt der Dosisfehler mit Werten zwischen 6,3 % und 3,6 % etwas niedriger. TGSE bleibt mit  $\Delta R_2 = 1,4$  % und Dosisfehlern von 7,0 % für 4 Gy und 4,1 % für 12 Gy wieder in der Größenordnung von CPMG.

Hiermit übereinstimmend sind auch die Fehler für  $D = 8$  Gy mit 4,6% (CPMG), 4,2% (TSE) und 4,7% (TGSE) höher als bei Methode 1.



**Abbildung 4.28:** Absolute und relative Dosisfehler für CPMG, TSE ( $TF = 5$ ,  $N_{EC} = 0$ ) und TGSE ( $TF = 5$ ). Die Diagramme a) und b) beruhen auf dem in Kapitel 4.3.3.1 beschriebenen Verfahren, bei dem der gesamte Tiefendosisverlauf zur Dosis-R2-Kalibration verwendet wird (Methode 1). Die Daten in c) und d) wurden mit dem Alternativverfahren gewonnen, bei dem nur die Dosis im Maximum des Tiefendosisprofils beachtet wird (Methode 2).

Die unterschiedlichen Genauigkeiten der Dosisbestimmung sind für beide Methoden zurückzuführen auf den bei TSE deutlich kleineren Fehler  $\Delta R_2$ . Dies deutet darauf hin, dass TSE die stabileren, homogenen Bilder und daraus im Endeffekt die homogenen R2-Karten erzeugt. Desweiteren fällt auf, dass für alle drei Sequenzen der Fehler von  $M_2$  größer ist als derjenige von  $M_1$ . Das ist auch darauf zurückzuführen, dass aufgrund der deutlich geringeren Anzahl von Datenpunkten die Fehler der Parameter des linearen Fits bei CPMG und TGSE um einen Faktor 10 und bei TSE um einen Faktor 16 höher sind, als diejenigen von Methode 1. Die Genauigkeit der R2-Bestimmung ist bei Methode 2 zwar höher, allerdings nur um 17% bis 36%, so dass diese Verbesserung die Verschlechterung der Fitparameter nicht ausgleichen kann.

Abbildung 4.28 zeigt, dass der absolute Dosisfehler bei Methode 1 für alle Techniken linear mit der Dosis ansteigt und damit der relative Dosisfehler eine  $1/D$ -Abhängigkeit zeigen muss, während sich bei Methode 2 für CPMG und TGSE ein schwach exponentielles oder polynomisches Verhalten des absoluten Fehlers andeutet. Das Niveau der jeweiligen Kurven macht jedoch in Übereinstimmung mit den Daten aus Tabelle 4.7 unabhängig von der Form deutlich, dass die TSE-Sequenz den beiden Alternativtechniken mit Methode 1 deutlich und mit Methode 2 leicht überlegen ist.

#### 4.4.2.2 Sigmoidale Fitfunktion

Die Untersuchungen mit der sigmoiden Fitfunktion zeigen, dass die ermittelten Funktionen  $R2(D)$  den Kurvenverlauf zwar sehr gut reproduzieren, dass aber aufgrund des eingeschränkten Dosisbereiches zwischen 0 Gy und maximal 18 Gy wegen der großen Fehler der Fitparameter Dosisfehler produziert werden, die über 40 % liegen. Über die Simulation des Dosisfehlers in Abhängigkeit vom Dosisbereich wurde untersucht, welche Dosen im Kalibrationsgel appliziert werden müssen, um auch mit dem sigmoiden Fit vertretbare Dosisfehler zu erreichen. Dazu wurde mit den mit TSE ermittelten Parametern  $R2_0 = 1,22 / s$ ,  $S = 4,90 / s$  und  $k = 0,03 s / Gy$  ein sigmoider  $R2(D)$ -Verlauf in Abhängigkeit von Dosen zwischen 0 Gy und 150 Gy berechnet und mit einem 2 %-Rauschen überlagert. Für Dosisbereiche [0 Gy; 15 Gy], [0 Gy; 50 Gy], [0 Gy; 100 Gy] und [0 Gy; 150 Gy] wurden die simulierten Daten erneut mit einer sigmoiden Funktion angefitet und der resultierende relative Dosisfehler berechnet. Demnach sinkt der Fehler bei  $D = 8$  Gy mit der Erweiterung des Dosisbereiches auf 0 Gy bis 50 Gy auf 10,3%, für den Bereich 0 Gy bis 100 Gy auf 8,7 % und schließlich auf 8,6 % für eine maximale Dosis von 150 Gy. Da sich andeutet, dass der Fehler nicht ohne Weiteres in den für die Strahlentherapie interessanten Bereich von unter 5 % reduziert werden kann, wurde der sigmoidale Fit für die weiteren Untersuchungen nicht mehr verwendet.

**Tabelle 4.7:** Übersicht über die Ergebnisse der Kalibrationsmessungen mit CPMG, TSE (TF = 5,  $N_{EC} = 0$ ) und TGSE (TF = 5) mit TR = 4000 ms, 6/8 FoV,  $\Delta D_{rel}$  für Dosen zwischen 4 und 12 Gy.

Parameter		CPMG	TSE	TGSE
$TA [Min.]$		38:01	<b>7:41</b>	<b>7:41</b>
$\Delta R2 [\%]$		2,2	<b>1,2</b>	2,2
linearer Fit (Methode 1)	$m [1/(Gy \cdot s)]$	$0,1828 \pm 0,0004$	$0,1738 \pm 0,0003$	$0,1794 \pm 0,0005$
	$n [1/s]$	$1,1356 \pm 0,0034$	$1,0693 \pm 0,0021$	$1,0081 \pm 0,0037$
	$\Delta D_{rel} [\%]$	5,6 - 3,4	<b>3,1 – 1,9</b>	5,3 - 3,3
	$\Delta D_{rel} (8Gy) [\%]$	4,0	<b>2,2</b>	3,8
	$\Delta R2 [\%]$	1,7	<b>1,0</b>	1,4
linearer Fit (Methode 2)	$m [1/(Gy \cdot s)]$	$0,1833 \pm 0,0045$	$0,1686 \pm 0,0046$	$0,1766 \pm 0,0051$
	$n [1/s]$	$1,1422 \pm 0,0357$	$1,1316 \pm 0,0361$	$1,0426 \pm 0,0401$
	$\Delta D_{rel} [\%]$	6,9 – 3,9	<b>6,3 – 3,6</b>	7,0 - 4,1
	$\Delta D_{rel} (8Gy) [\%]$	4,6	<b>4,2</b>	4,7
	$R2_0 [1/s]$	$1,2604 \pm 0,0896$	$1,2242 \pm 0,0896$	$1,1486 \pm 0,0877$
sigmoider Fit	$S [1/s]$	$4,9520 \pm 0,7470$	$4,9033 \pm 0,8974$	$4,9341 \pm 0,8281$
	$k [s/Gy]$	$0,0297 \pm 0,0100$	$0,0283 \pm 0,0110$	$0,0298 \pm 0,0106$
	$\Delta D_{rel} [\%]$	<b>40,9 – 45,7</b>	49,4 – 52,0	43,5 – 48,4
	$\Delta D_{rel} (8Gy) [\%]$	<b>42,5</b>	49,7	44,8

#### 4.4.2.3 Fehlerquellen bei der Bestimmung der Dosisfehler

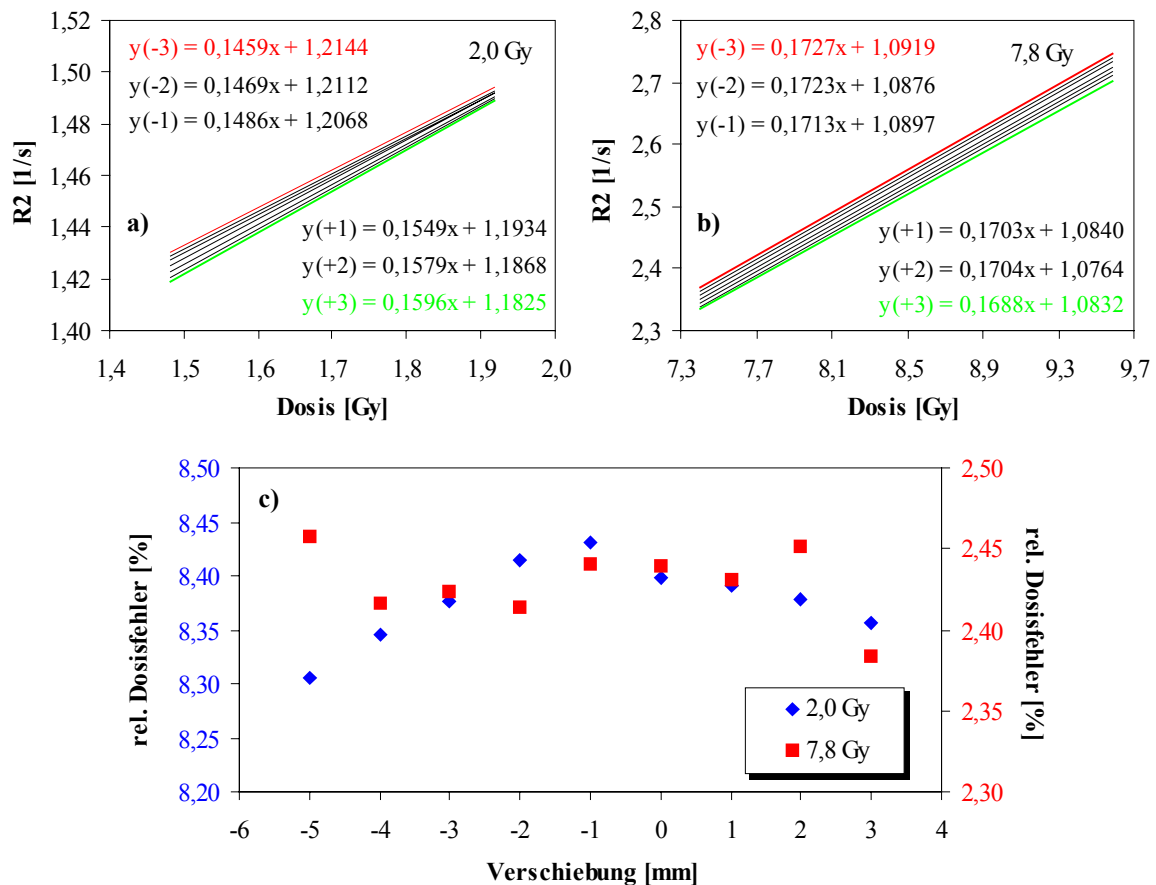
Der zu ermittelnde Dosisfehler ist stark abhängig von der Güte des eingesetzten Fits zur Bestimmung der Kalibrationsfunktion. Die Fehler der Fitparameter ihrerseits hängen für die beiden Methoden von



unterschiedlichen Aspekten ab, die im Folgenden kurz erläutert und abgeschätzt werden. Hierfür werden die Daten der Messungen mit der TSE-Sequenz mit  $TF = 5$  und  $N_{EC} = 0$  verwendet.

#### Kalibration über vollständige Tiefendosisprofile (Methode 1)

Der größte Unsicherheitsfaktor bei Methode 1 ist die Zuordnung der Maxima der Tiefendosis- und Tiefen-R2-Profil. Insbesondere bei geringen applizierten Dosen ist das Maximum des R2-Profiles wegen der schwachen Ausprägung und wegen der statistischen Schwankungen von R2 teilweise nur ungenau zu bestimmen. Für kleine Dosen muss daher damit gerechnet werden, dass das Maximum nur mit einer Genauigkeit von  $\pm 3$  Bildpunkten, was mit der gewählten Bildauflösung  $\pm 3$  mm entspricht, gefunden werden kann. Für hohe Dosen sinkt die Ungenauigkeit bis auf  $\pm 1$  Bildpunkt. Eine fehlerhafte Definition des R2-Maximums hat zur Folge, dass einem Wert  $R2(x_i)$  in einer Tiefe  $x_i$  die falsche Dosis  $D(x_i)$  in der Tiefe  $x_j \neq x_i$  zugeordnet wird. Das hat letztendlich Auswirkungen auf das Ergebnis des Fits  $R2(D)$  der R2-Daten an die Dosen.



**Abbildung 4.29:** Die Positionierung des Maximums der Tiefen-R2-Kurven relativ zu der Tiefendosiskurve beeinflusst die Abhängigkeit  $R2(D)$ . Die Parameter des linearen Fits in a) und b) zeigen nur eine schwache Abhängigkeit von der Position der R2-Kurve, so dass auch für den Dosisfehler in c) keine signifikante Abhängigkeit von der Versetzung der Tiefen-R2-Kurve gegenüber der Tiefendosiskurve beobachtet werden kann. Die einzelnen Datenpunkte in a) und b) wurden der Übersichtlichkeit halber nicht mit dargestellt.

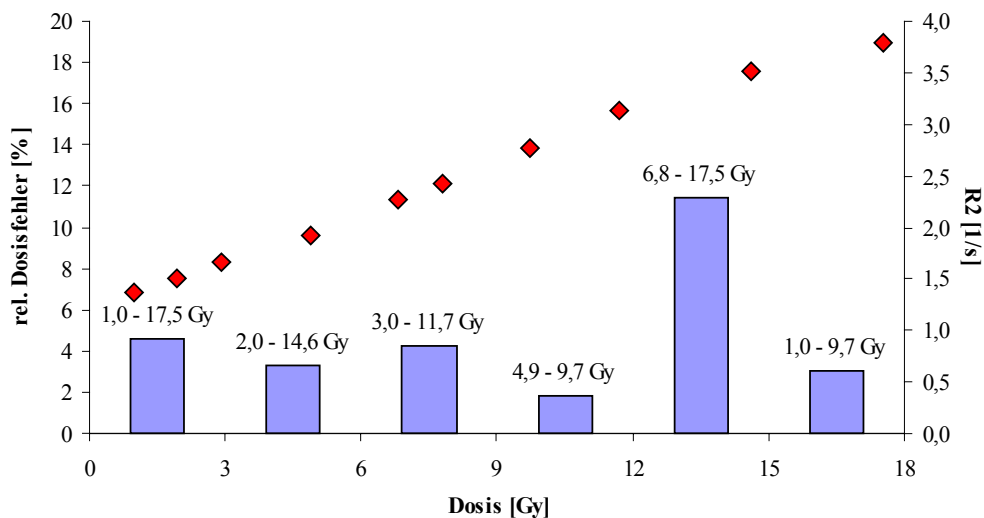
Um den Fehler abzuschätzen, der sich aus dieser Fehlzuordnung ergibt, wurden für die Tiefendosisprofile der Bestrahlungen mit Maximaldosen von 2,0 Gy und 7,8 Gy jeweils Maxima der Tiefen-R2-Profil in unterschiedlichen Tiefen definiert, woraus sich unterschiedliche Zuordnungen  $R2(D)$  erge-

ben. Ausgehend vom Referenzmaximum bei  $x_0 = 0$  mm, das demjenigen der Auswertungen zur Dosis-R2-Kalibration in den vorhergehenden Abschnitten entspricht, wurden die Abhängigkeiten  $R2(D)$  für Versetzungen der Tiefen-R2-Kurve um  $-5$ ,  $-4$ ,  $\pm 3$ ,  $\pm 2$  und  $\pm 1$  mm ermittelt. Aus den entsprechenden linearen Fits an  $R2(D)$  konnten Dosisfehler berechnet werden, die in Abbildung 4.29 c) über der Verschiebung aufgetragen sind.

Weder für die maximale Dosis von 7,8 Gy noch für 2,0 Gy wurden dabei wesentliche Beeinflussungen des Dosisfehlers gefunden. Bei 7,8 Gy variiert lediglich der Achsenabschnitt des linearen Fits, während die Steigung konstant bleibt. Im Gegensatz dazu kann bei 2,0 Gy beobachtet werden, dass auch die Steigung eine Abhängigkeit von der Verschiebung zeigt, die jedoch im Endeffekt nicht zu signifikanten Änderungen des Dosisfehlers führt.

### Kalibration über die Maxima der Tiefendosiskurve (Methode 2)

Die Fehler der Fitparameter ändern sich mit der Wahl des für den Fit verwendeten Datenbereichs. Insbesondere wenn die  $R2(D)$ -Datenreihe nur über die Maxima der Tiefenprofile ermittelt wird, müssen die auszuschließenden Punkte sorgfältig ausgewählt werden. Eine zu vorsichtige Auswahl mit wenig Datenpunkten bewirkt in ähnlicher Weise größere Fehler der Parameter wie eine zu großzügige Auswahl, bei der die Randpunkte möglicherweise beginnen, von der Fitgeraden abzuweichen. Desweiteren bedeutet die Auswahl nur weniger Datenpunkte, dass die aus dem Fit gewonnene Kalibrationsfunktion nur über einen entsprechend schmalen Datenbereich Gültigkeit besitzt.



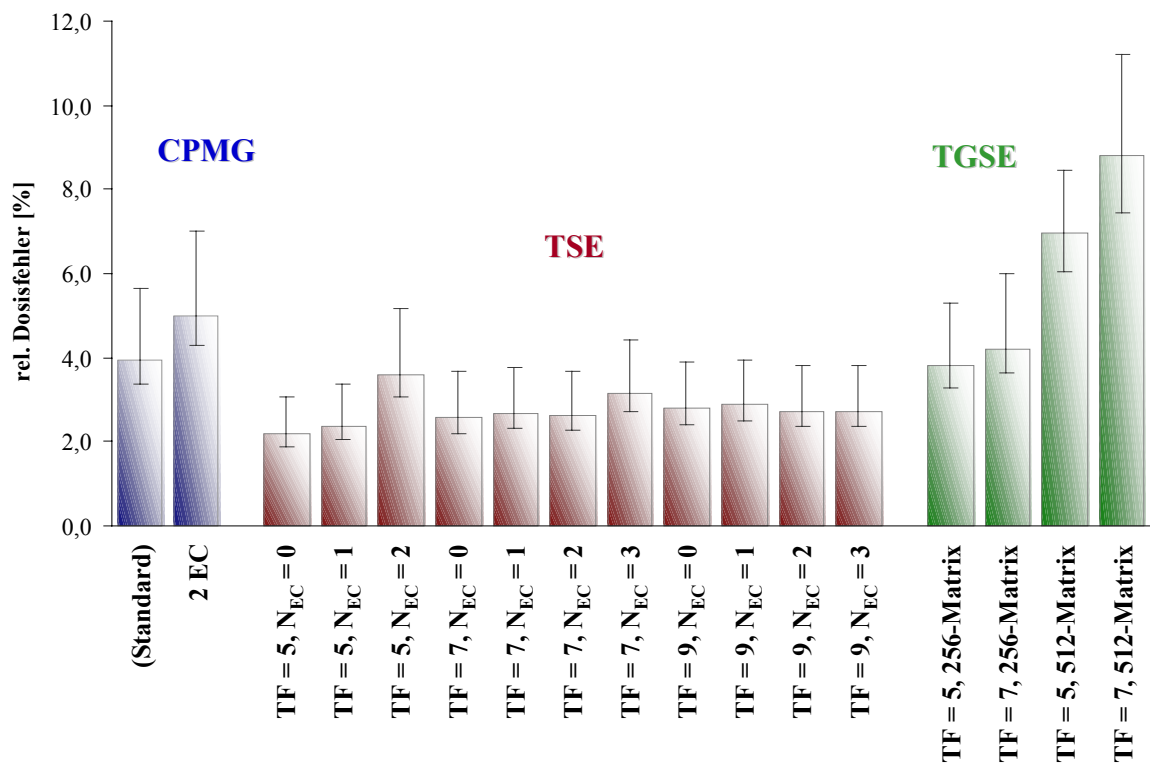
**Abbildung 4.30:** Im Balkendiagramm sind die zu erwartenden Dosisfehler [%] aufgetragen, die aufgrund von linearen Fits über verschiedene Datenbereiche für eine Dosis von 8 Gy berechnet wurden. Die Punkte kennzeichnen die den Rechnungen zugrunde liegende Abhängigkeit  $R2(D)$ .

Abbildung 4.30 demonstriert, wie der relative Dosisfehler für 8 Gy durch die Wahl des Datenbereichs beeinflusst wird. Der kleinste Fehler ist mit 1,8 % für einen Datenbereich zwischen 4,9 Gy und 9,7 Gy zu erwarten. Da für diesen Fit allerdings nur 4 Datenpunkte genutzt wurden und der Datenbereich mit einer Spanne von nur 4,8 Gy sehr begrenzt ist, relativiert sich der geringe Fehler im Vergleich zu den anderen Ergebnissen wieder. Eine gute Alternative mit einem Fehler von 3,3 % bietet der Fit über den Bereich zwischen 2,0 und 14,6 Gy, bei dem lediglich die beiden Randpunkte vernachlässigt wurden.

### 4.4.3 Übersicht über die Dosisfehler aller Sequenzen

Die in Kapitel 4.4.2 beschriebenen Untersuchungen wurden mit einer Reihe weiterer Sequenzen basierend auf CPMG-, TSE- und TGSE-Verfahren mit unterschiedlichen Parametern TF und  $N_{EC}$  durchgeführt. Abweichend von den oben beschriebenen Auswertungen wurde hier ausschließlich die lineare Fitmethode verwendet. Die Abhängigkeiten  $R^2(D)$  wurden nach Methode 1 aus den kompletten Tiefendosisprofilen bestimmt.

Die Ergebnisse der Kalibrationsmessungen sind in Tabelle 4.8 zusammengestellt. Zusätzlich werden in Abbildung 4.31 die relativen Dosisfehler für 8 Gy und in Form von Fehlerbalken die Fehlerbereiche für einen Dosisbereich zwischen 4 Gy und 12 Gy aufgetragen.



**Abbildung 4.31:** Übersicht über die relativen Dosisfehler der einzelnen Sequenzen mit unterschiedlichen Parametern TF und  $N_{EC}$  für eine feste Dosis von 8 Gy und für den Dosisbereich zwischen 4 Gy und 12 Gy. Die Balken symbolisieren den für 8 Gy ermittelten Fehler, während die Fehlerindikatoren die Spanne der Fehler über den Dosisbereich repräsentieren (vgl. Tab. 4.8).

#### Carr-Purcell-Meiboom-Gill

Die Akquisitionszeiten der beiden CPMG-Sequenzen liegen mit 38 Minuten sehr hoch. Für eine Dosis von 8 Gy ist bei der Standard-CPMG-Technik mit einem Dosisfehler von 4,0 % zu rechnen, die für die Strahlentherapie interessante Grenze von 5 % wird erst bei etwa 5 Gy unterschritten.

Damit verhält sich die Standardsequenz besser als die CPMG\_2EC-Sequenz, deren Dosisfehler für 8 Gy bei 5,0 % liegt und auch bei einer Dosis von 12 Gy nur auf 4,3 % fällt.

### **Turbo-Spin-Echo**

Eine deutliche Verbesserung bringen die Sequenzen basierend auf der TSE-Technik. Die Akquisitionszeiten TA werden mit dem Turbo-Faktor wie erwartet reduziert, so dauert die Messung mit einem Turbo-Faktor  $TF = 9$  nur noch 4:17 Minuten.

Die höchsten mit TSE ermittelten Dosisfehler für 8 Gy liegen bei 3,6 % mit  $TF = 5$  und  $N_{EC} = 2$  bzw. bei 3,2 % mit  $TF = 7$  und  $N_{EC} = 3$ . Dies sind gerade die Techniken, bei denen das höchste erlaubte  $N_{EC}$  realisiert wurde. Für die mit kleinerem  $N_{EC}$  programmierten Sequenzen bleibt  $\Delta D_{rel}$  unter 2,9 % ( $TF = 9$ ,  $N_{EC} = 1$ ). Abgesehen vom erwähnten Fall der höchsten  $N_{EC}$  konnte keine Abhängigkeit des Dosisfehlers von  $N_{EC}$  beobachtet werden.

Anders verhält es sich bei Betrachtung der Turbo-Faktoren, die einen schwachen Einfluss auf den Dosisfehler erkennen lassen. Unter Ausschluss des mit maximalem  $N_{EC}$  berechneten Dosisfehlers wurde für jedes TF ein mittlerer Dosisfehler über die verbleibenden  $N_{EC}$  berechnet. Der Vergleich dieser Mittelwerte zeigt einen Anstieg von 2,3 % für  $TF = 5$  über 2,6 % für  $TF = 7$  auf 2,8 % für  $TF = 9$ . Mit Ausnahme einer Sequenz ( $TF = 5$ ,  $N_{EC} = 2$ ) bleiben die Dosisfehler aller untersuchten TSE-Sequenzen über den Dosisbereich von 4 bis 12 Gy unter 5 %. Für die ausgenommene Sequenz wird die 5 %-Grenze erst bei 4,4 Gy unterschritten.

### **Turbo-Gradienten-Spin-Echo**

Die Akquisitionszeiten sind wie bei TSE gegenüber CPMG um den Turbo-Faktor reduziert. Die Dosisfehler der TGSE-Sequenzen bewegen sich dagegen in ähnlichen Bereichen wie die der Standard-CPMG-Sequenz.

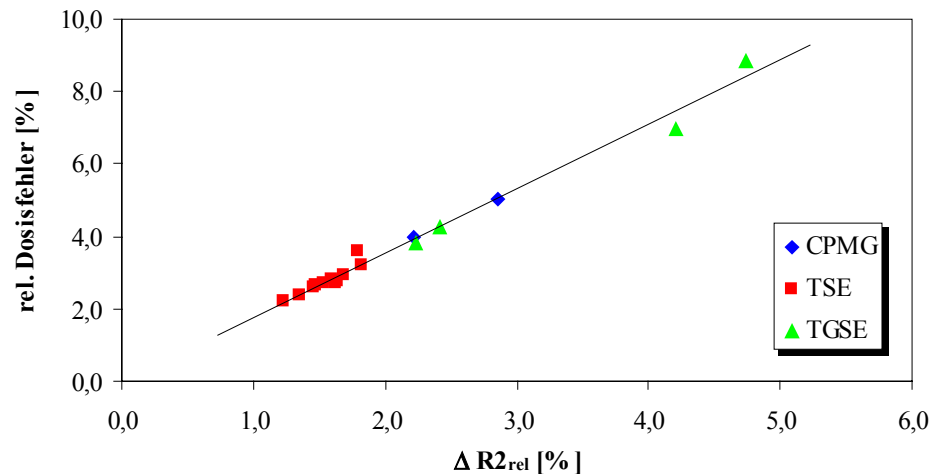
Für  $TF = 5$  werden für den untersuchten Dosisbereich Fehler zwischen 5,3 % und 3,3 % erreicht, der Fehler für 8 Gy beträgt 3,8 %, und die 5 %-Grenze wird bei 4,6 Gy unterschritten. Mit  $TF = 7$  liegt der Fehler mit Werten zwischen 6,0 % und 3,7 % höher als bei  $TF = 5$ , so dass sich auch bei TGSE die Tendenz höherer Dosisfehler mit höheren TF andeutet. Dementsprechend liegt der Fehler für 8 Gy bei 4,2 % und fällt erst bei 5,6 Gy unter 5 %.

Für die Messungen mit hoher räumlicher Auflösung ergaben sich Dosisfehler, die über den betrachteten Dosisbereich nicht unter 5 % fallen. Die Fehler für 8 Gy liegen hier mit  $TF = 5$  bei 7,0 % sowie bei 8,9 % mit  $TF = 7$  und steigen für die niedrigen Dosen von 4 Gy bis auf 8,5 % ( $TF = 5$ ) bzw. 11,3 % ( $TF = 7$ ).

### **Abhängigkeit zwischen dem Dosisfehler $\Delta D$ und dem Fehler der R2-Bestimmung $\Delta R2$**

Es ist auszuschließen, dass die stark unterschiedlichen Dosisfehler auf die Güte des Fits zurückzuführen sind, da die Fehler der Fitparameter für alle Sequenzen unter 1% liegen und nur wenig variieren. Dagegen weist der Fehler der Bestimmung von R2 wesentlich höhere Schwankungen auf, die sich in den Dosisfehlern niederschlagen. In erster Näherung deutet sich eine Proportionalität zwischen  $\Delta R2$  und  $\Delta D_{rel}$  an (Abb. 4.32). Der lineare Zusammenhang ergibt sich automatisch, da die Fehler der Fitparameter in Gleichung (4.15) zur Berechnung des Dosisfehlers im Vergleich zu  $\Delta R2$  vernachlässigbar sind.

Über die Untersuchung des Einflusses der Fehler  $\Delta m$ ,  $\Delta n$  und  $\Delta R2$  auf den Dosisfehler konnte die Dominanz von  $\Delta R2$  bestätigt werden. Dazu wurde berechnet, wie sich  $\Delta D$  ändert, wenn einer der Fehler um 10 % vergrößert wird, während die restlichen Fehler und Parameter zur Berechnung von  $\Delta D$  unverändert bleiben. Eine Anhebung von  $\Delta m$  oder  $\Delta n$  bewirkt, dass  $\Delta D$  um 0,1 % ansteigt. Eine Vergrößerung von  $\Delta R2$  hat dagegen zur Folge, dass  $\Delta D$  um 9,9 % steigt.



**Abbildung 4.32:** Auftragung der relativen Dosisfehler für 8 Gy über dem jeweiligen Fehler der R2-Werte für alle Sequenzen. Der lineare Zusammenhang ist begründbar mit den Größenverhältnissen zwischen  $\Delta R2$  einerseits und den Fehlern der Fitparameter andererseits, welche in der Berechnung des Dosisfehlers wegen der Dominanz von  $\Delta R2$  nahezu vernachlässigt werden können.

**Tabelle 4.8:** Übersicht über die Ergebnisse der Kalibrationsmessungen aller Sequenzen mit  $TR = 4000$  ms,  $6/8$  FoV,  $\Delta D_{rel}$  für Dosen zwischen 4 und 12 Gy (vgl. Abb. 4.31).

Technik	TF / N <sub>EC</sub>	TA [MIN.]	$\Delta R2$ [%]	$\Delta D_{rel,8Gy}$ [%]	$\Delta D_{rel}$ [%]
CPMG	1 / 0	38:01	2,2	4,0	5,6 – 3,4
CPMG_2EC	1 / 0	38:01	2,9	5,0	7,0 – 4,3
TSE	<b>5 / 0</b>	<b>7:41</b>	<b>1,2</b>	<b>2,2</b>	<b>3,1 – 1,9</b>
	5 / 1	7:41	1,4	2,4	3,4 – 2,1
	5 / 2	7:41	1,8	3,6	5,2 – 3,1
	7 / 0	5:29	1,5	2,6	3,7 – 2,2
	7 / 1	5:29	1,5	2,7	3,8 – 2,3
	<b>7 / 2</b>	<b>5:29</b>	<b>1,5</b>	<b>2,6</b>	<b>3,7 – 2,3</b>
	7 / 3	5:29	1,8	3,2	4,4 – 2,7
	9 / 0	4:17	1,6	2,8	3,9 – 2,4
	9 / 1	4:17	1,7	2,9	4,0 – 2,5
	9 / 2	4:17	1,6	2,7	3,8 – 2,4
	9 / 3	4:17	1,6	2,7	3,8 – 2,4
TGSE	5 / 0	7:41	2,2	3,8	5,3 – 3,3
(256 × 256)	7 / 0	5:29	2,4	4,2	6,0 – 3,7
TGSE	5 / 0	15:24	4,2	7,0	8,5 – 6,1
(512 × 512)	7 / 0	11:00	4,7	8,9	11,3 – 7,5

Die Kalibrationsmessungen haben gezeigt, dass mit den drei unterschiedlichen Methoden der Bilderzeugung Sequenzen entwickelt werden konnten, die sich für den Einsatz in der Gel-Dosimetrie eignen. Während die Ergebnisse der Messungen am Phantom in Kapitel 4.2 noch keine Entscheidung für oder

gegen bestimmte Sequenzen oder Parameter zuließen, konnten bei der Ermittlung der Genauigkeit der Dosisdetektion z.T. signifikante Unterschiede zwischen den Techniken und Parametern wie TF und  $N_{EC}$  beobachtet werden. Dabei ist neben den erreichbaren Dosisfehlern die mit TSE und TGSE drastisch reduzierbare Akquisitionszeit zu beachten. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass die Kalibrationsmethode über die vollständigen Tiefendosisprofile der Alternativmethode klar überlegen ist, und dass die sigmoide Fitmethode trotz der guten Reproduktion des  $R2(D)$ -Verlaufes wegen der großen anzunehmenden Fehler der Fitparameter nicht für eine hochaufgelöste Dosismessung in Frage kommt.

## 4.5 Gelherstellung

Am DKFZ wurden im Vorfeld dieser Arbeit Erfahrungen mit Polymergelen im Rahmen zweier Diplomarbeiten [Ahl98, May00] gesammelt. In [May00] wurde ein Laborplatz mit dem Ziel der stabilen und reproduzierbaren Gelherstellung mit fest installiertem Aufbau eingerichtet. Der Laborplatz sowie der in [May00] beschriebene Mischvorgang wurden im Rahmen dieser Arbeit weiter ausgebaut und verbessert. Die dabei erarbeitete Mischprozedur wird ausführlich in Anhang A erläutert. Prozedur und Mischung lassen sich anhand der Reproduzierbarkeiten der Parameter einzelner Gelmischungen beurteilen, wozu im Folgenden der jeweils ermittelte Dosisfehler verwendet wird. Desweiteren wird dokumentiert, welche Auswirkungen eine Veränderung der Gelzusammensetzung mit sich bringt.

### 4.5.1 Mischparameter

Die Herstellung der Gele und der Laborplatz wurden mit jeder Mischung sukzessive erweitert. Dabei wurde große Aufmerksamkeit auf den Zeitpunkt des Hinüberpumpens des Gels in das Endgefäß in der Box gelegt, da dieser die insgesamt benötigte Zeit der Gelherstellung wesentlich beeinflusst. Durch die Modifikationen des ursprünglichen Aufbaus [May00] konnte erreicht werden, dass die Gele

- in vertretbarer Zeit,
- stabil mit hoher Reproduzierbarkeit,
- ohne Eingriff in das System während des Mischvorgangs,
- mit minimalem Arbeitsaufwand

hergestellt werden können. Der Laborplatz ist in seiner aktuellen Konfiguration zur Herstellung des Gels ‘gel\_200302’ in Abbildung A.1 schematisch und in Abbildung A.2 bildlich dargestellt (Anhang A).

Es hat sich herausgestellt, dass mit der erarbeiteten Prozedur zur Anfertigung von 2,4 ℓ Gel etwa 5-6 Stunden benötigt werden. Um die Sauerstoffkontamination zu minimieren, muss mit dem derzeitigen Aufbau mit einem Verbrauch von etwa  $2000 \pm 250$  ℓ Stickstoff der Reinheit 5.0 gerechnet werden. Die Sauerstoffkonzentration im fertigen Gel lag unmittelbar vor dem Verschließen des Gefäßes in der Regel zwischen 0,05 mg/ℓ und 0,12 mg/ℓ. Trotz dieser relativ hohen Konzentrationen konnten gute Ergebnisse bezüglich des Dosisfehlers erreicht werden, was darauf hindeutet, dass im Vergleich zur Konzentration der Monomere  $c_{ox}$  so klein ist, dass der Sauerstoff bei Bestrahlung sehr schnell verbraucht wird und keinen nennenswerten Einfluss mehr hat.

Die Erfahrung im Umgang mit den Gelen hat gezeigt, dass das noch nicht kondensierte Gel wesentlich unempfindlicher ist, als zunächst angenommen wurde. So wurde beispielsweise kein merklicher Einfluss der Laborbeleuchtung auf das Gel festgestellt, sofern die Dauer innerhalb enger Grenzen von etwa 60 Minuten bleibt. Desweiteren hat auch ein nachträgliches Wiederauflösen eines (unbestrahlten) Gels zur Entfernung eingeschlossener Gasblasen keine negativen Effekte gezeigt.

### 4.5.2 Messprotokolle

Qualitativ wurden die Messungen zur Reproduzierbarkeit unter gleichen Bedingungen durchgeführt: Es wurden wie bei den in Kapitel 4.4.1 dokumentierten Kalibrationsmessungen jeweils 3 parallele Schichten in den Bestrahlungsebenen positioniert (vgl. Abb. 4.25). Die Wahl einer Matrixgröße von  $256 \times 256$  Bildpunkten und eines FoV von 256 mm ermöglichte eine räumliche Auflösung in-plane von  $1 \times 1 \text{ mm}^2$ . Mit einer Schichtdicke von 5 mm ist einerseits wegen der resultierenden Voxelgröße von  $5 \text{ mm}^3$  ein ausreichend hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis sichergestellt, andererseits bleibt die Schicht so dünn, dass die Dosisverteilung über das Schichtprofil konstant bleibt (vgl. Strahlquerschnitt, Abb. B.2 b) in Anhang B).

Bei der Repetitionszeit TR und der Anzahl der Akquisitionen  $N_{\text{acq}}$  kam es zwischen unterschiedlichen Gelen teilweise zu Variationen, bei Messungen desselben Gels blieben diese Parameter jedoch konstant. Dabei wurde TR in Bereichen zwischen 2000 ms und 4000 ms angesetzt,  $N_{\text{acq}}$  nahm Werte zwischen 1 und 5 an. Für die unterschiedlichen Gele kamen wegen der kontinuierlichen Weiterentwicklung der Sequenzen im Laufe der Arbeit verschiedene Sequenzen mit diversen Parametern zum Einsatz.

### 4.5.3 Reproduzierbarkeit und Stabilität

Zur Bewertung der Reproduzierbarkeit und Stabilität des Mischprozesses wurden die Fitparameter  $n$  und  $m$  der Kalibrationsgeraden ( $R2 = m \cdot D + n$ ) sowie deren Fehler herangezogen. Aus ihnen ergibt sich nach Gleichung (4.15) der Fehler  $\Delta D$  der zu messenden Dosis, der als Maß für die hier zu untersuchenden Parameter angenommen wird. Die im Laufe der Arbeit durchgeführten Kalibrationen wurden mit unterschiedlichen Sequenzen und Messparametern aufgenommen. Der Einsatz unterschiedlicher Sequenzen bringt Variationen bzw. Schwankungen der Fitparameter mit sich, welche sich aber im niedrigen Prozentbereich bewegen (vgl. Tab. 4.7), so dass ein Vergleich unterschiedlicher Gele trotz der variablen Bedingungen vertretbar ist. Zur Berechnung des Dosisfehlers  $\Delta D$  wird hier der Fehler  $\Delta R2$  der Relaxationsrate nicht berücksichtigt, da die Geleigenschaften, die an dieser Stelle von Interesse sind, sich insbesondere in Steigung und Achsenabschnitt der Kalibrationsgeraden widerspiegeln, während  $\Delta R2$  stark von der eingesetzten Sequenz abhängig ist (Tab. 4.8):

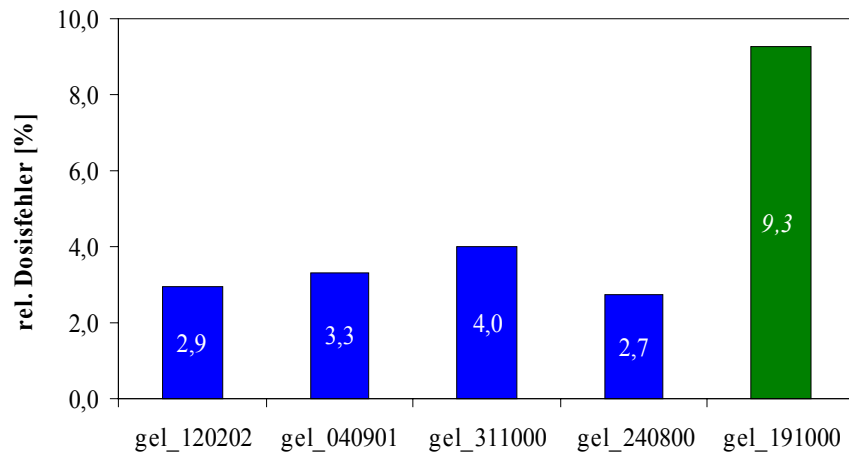
$$\Delta D = \sqrt{\left(-\frac{1}{m} \cdot \Delta n\right)^2 + \left(-\frac{R2 - n}{m^2} \cdot \Delta m\right)^2} \quad (4.18)$$

In Abbildung 4.33 werden die über Gleichung (4.18) berechneten Dosisfehler für mehrere Gemischungen verglichen. Der relative Dosisfehler wurde für jede Mischung für eine Dosis von 8 Gy berechnet. Mit Ausnahme von gel\_191000, in dem ein Sauerstoffeinschluss die Sensitivität stark eingeschränkt hat, bleiben die Fehler ausnahmslos  $\leq 4 \%$ , es sind jedoch leichte Schwankungen zu beobachten. Für die in der Abbildung dargestellten Daten wurden ausschließlich CPMG-Sequenzen benutzt, die sich allerdings in Echoabständen und Auslesezeit unterschieden.

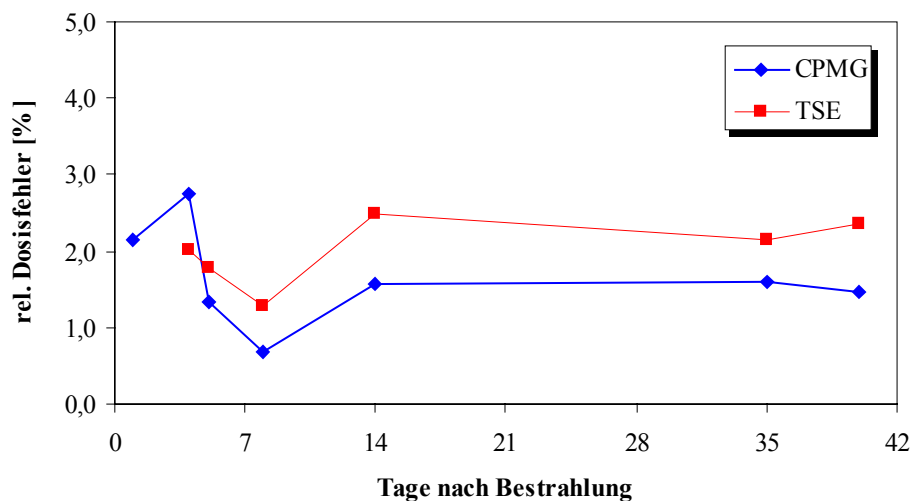
Für die beobachtbaren Schwankungen sind zwei Gründe aufzuführen: Zum Einen wurden die Messparameter für die unterschiedlichen Gele nicht immer gleich gewählt. Insbesondere variierte die Repetitionszeit TR, die einen starken Einfluss auf die T2-Wichtung der Bilder hat. So wurde mit gel\_120202 eine Repetitionszeit von 4000 ms gewählt, während TR bei gel\_311000 nur 2000 ms betrug. Zum Zweiten wurde die Mischprozedur im Laufe der Zeit weiterentwickelt, so dass die Misch-



bedingungen von Gel zu Gel unterschiedlich waren und daher nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch der Sauerstoffgehalt in den abgefüllten Gelen schwankte.



**Abbildung 4.33:** Vergleich der Dosisfehler mehrerer Gelmischungen für eine Dosis von 8 Gy.  $\Delta D$  ist für die hier dokumentierten Gele in guter Näherung stabil. Die Ausnahme bildet gel\_191000, in dem ein Lufteinschluss und die damit verbundene Diffusion von Sauerstoff in das Gel die Sensitivität stark eingeschränkt hat. Die Schwankungen der übrigen Dosisfehler ist einerseits damit zu erklären, dass die Messparameter und -sequenzen nicht bei allen Gele identisch gewählt wurden, andererseits wurde im Laufe der Arbeit die Mischprozedur variiert, so dass die Mischbedingungen ebenfalls nicht immer dieselben waren.

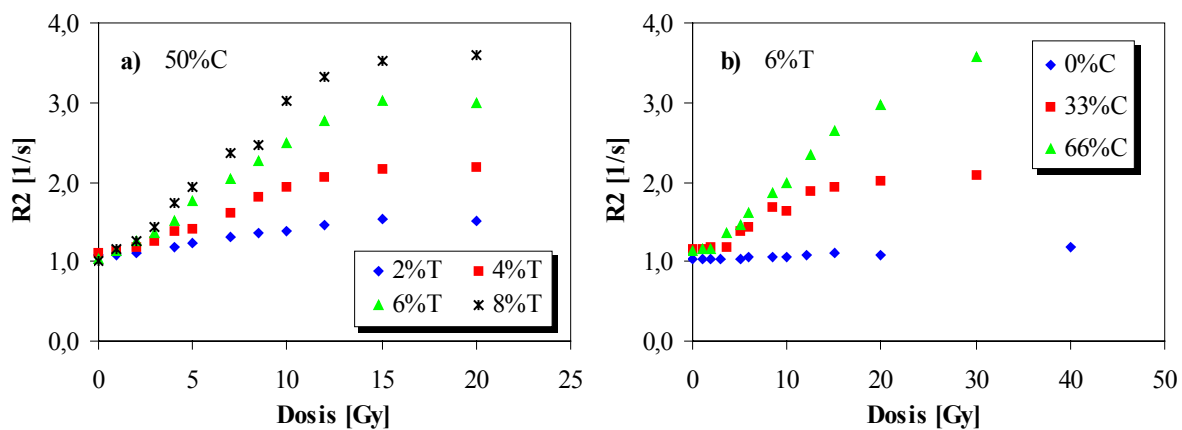


**Abbildung 4.34:** Langzeitstudie mit gel\_240800. Die Messungen mit zwei MR-Sequenzen zeigen, dass sich nach anfänglichen Schwankungen ein stabiles Niveau des Dosisfehlers einstellt.

Eine Untersuchung zum Langzeitverhalten wurde mit gel\_240800 durchgeführt. Das Ergebnis über mehrere Messungen, verteilt über einen Zeitraum von 40 Tagen, ist in Abbildung 4.34 veranschaulicht. Es wurden eine CPMG- und eine TSE-Sequenz ( $TF = 5$ ) eingesetzt, deren Messparameter über den gesamten Zeitraum nicht verändert wurden ( $TR = 3000$  ms, 1 Akquisition,  $256 \times 256$ -Matrix,  $FoV = 256$  mm). Die Messungen des Dosisfehlers ergaben in den ersten 8 Tagen nach der Bestrahlung große Schwankungen von  $\Delta D$ . Erst nach 14 Tagen stellte sich ein Niveau des Dosisfehlers von ca. 2,3 % (CPMG) bzw. 1,6 % (TSE) ein, das über den verbleibenden Zeitraum sehr stabil blieb.

#### 4.5.4 Variation der Monomeranteile

Unterschiedliche Gelzusammensetzungen wirken sich auf die Sensitivität des Gels in zwei Punkten aus: Sowohl die Steigung der  $R_2(D)$ -Kurve im linearen Bereich als auch die Ausdehnung des Dosisbereichs, für den  $R_2(D)$  durch eine lineare Fitfunktion angenähert werden kann, hängen ab vom Gesamtanteil %T der Monomere im Gel und vom Anteil %C des ‘Crosslinkers’ (Bis) an den verwendeten Monomeren (Tab. 3.2). Die Anteile im Standard-PAG, nach dessen Rezept die Gele im Laufe der Arbeit gemischt wurden, betragen 6%T und 50%C. Die Berechnung des Dosisfehlers nach Gleichung (4.18) wurde anhand von Gelen bei festen 50%C mit 2%T, 4%T, 6%T und 8%T sowie bei festen 6%T mit 0%C, 33%C und 66%C durchgeführt.

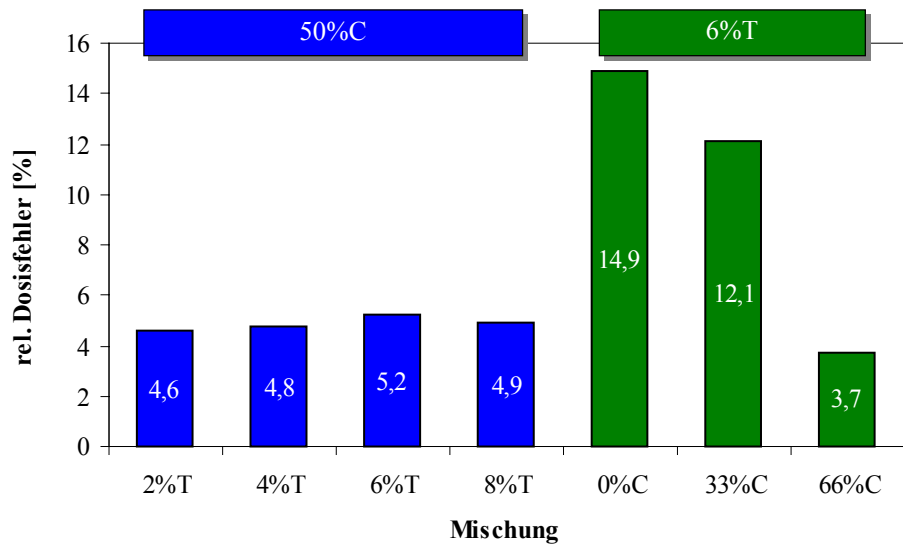


**Abbildung 4.35:**  $R_2(D)$ -Verlauf für verschiedene Gelmischungen. Sowohl bei Erhöhung von %T als auch bei größerem %C ist eine deutlich stärkere Polymerisation zu beobachten, die sich in einer stärkeren Abhängigkeit der Relaxationsrate von der Dosis niederschlägt.

Abbildung 4.35 a) und b) zeigen für beide untersuchten Fälle die  $R_2(D)$  Kurven über den gesamten Dosisbereich. Die Variation der Zusammensetzung schlägt sich stark in der Reaktion des Gels auf die Bestrahlung mit Dosen zwischen 1 Gy und 40 Gy nieder: Bei festem %C bewirkt eine Erhöhung des Monomeranteils im Gel eine stärkere Reaktion, was in ähnlicher Weise bei Erhöhung des Crosslinker-Anteils beobachtet werden kann. Das Gel ohne Crosslinker (0%C) zeigt nur eine sehr schwache Reaktion auf Bestrahlung, bei der der Linearitätsbereich auch mit der maximal applizierten Dosis von 40 Gy nicht verlassen wurde. Die übrigen Mischungen unterschieden sich im Linearitätsbereich nicht signifikant.

Die Dosisfehler wurden für die unterschiedlichen Mischungen für  $D = 8$  Gy berechnet. Bei der Variation von %T zeigte sich keine eindeutige Tendenz, während die Erhöhung des Crosslinker-Anteils den Dosisfehler von 14,9% auf 3,7% reduziert (Abb. 4.36).

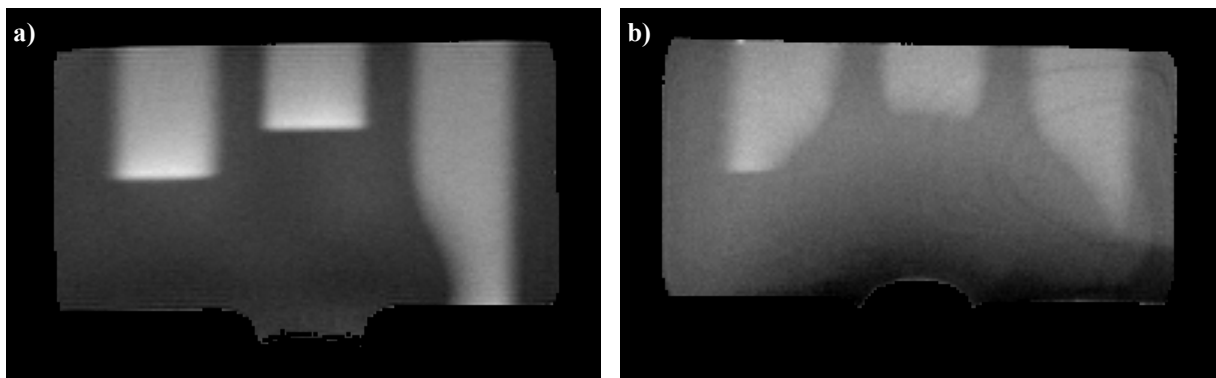
Neben diesen quantitativen Ergebnissen stellte sich bei der Mischung der Gele mit hohen Monomeranteilen das Problem, dass die Monomere sich immer schlechter lösen und zur Klumpenbildung tendieren. Während dabei das kristalline Acrylamid das geringere Problem darstellte, konnte das Bis bei der 8%T / 50%C - Mischung nur bei starkem Rühren und hohen Temperaturen gelöst werden. Aus demselben Grund wurde auch die 6%T / 66%C – Mischung, in der dieselbe Menge Bis eingesetzt wird, trotz des stark reduzierten Dosisfehlers kein zweites Mal hergestellt.



**Abbildung 4.36:** Relative Dosisfehler für  $D = 8$  Gy bei unterschiedlichen Gelmischungen. Die Erhöhung des Gesamtanteils der Monomere im Gel hat nur unwesentlich Einfluss auf die erreichbare Dosisauflösung, während eine Erhöhung des Anteils des Kettenbildners deutliche Verbesserungen bewirkt.

#### 4.5.5 Diffusion von Sauerstoff

Abbildung 4.37 zeigt zwei Beispiele für den Einfluss von im Gel gelöstem Sauerstoff. Die Gele wurden von oben mit  $^{12}\text{C}^{6+}$ -Ionen unterschiedlicher Energie bestrahlt. Zu erwarten wären Bragg-Peaks in von der Energie abhängigen Tiefen, wie in Bild a) für die beiden linken Strahlen dokumentiert. Im rechten Strahl ist deutlich zu erkennen, dass die Polymerisation am Strahlende zum Teil unterbunden wurde. Bild b) zeigt denselben Effekt in ausgeprägterer Form: Um den Gefäßeingang im unteren Bildbereich bildet sich eine nahezu halbrunde Region aus, an deren Rand die Strahlprofile praktisch abgeschnitten werden. Durch den Gefäßeingang, der in diesem Fall nur mit einem Plastikverschluss abgeschlossen war, muss demnach Sauerstoff in das Gel diffundiert sein, durch das die Polymerisation behindert wurde.



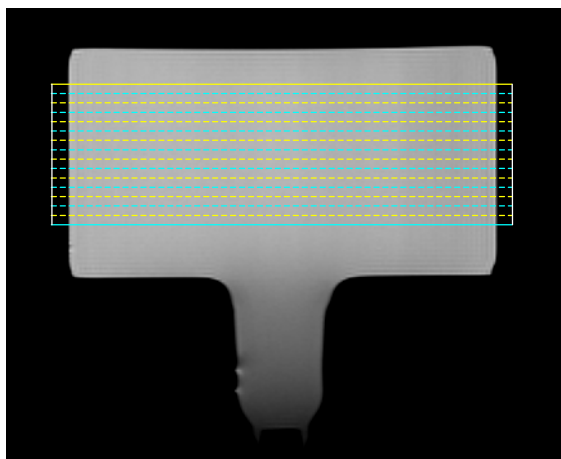
**Abbildung 4.37:** R2-Karten von mit  $^{12}\text{C}^{6+}$ -Ionen bestrahlten Gelen. Die abgeschnittenen Profile sind auf Sauerstoff zurückzuführen, der durch die am unteren Bildrand liegenden Gefäßeingänge in das Gel diffundieren konnte.

## 4.6 Anwendungen der Gel-Dosimetrie

Neben den methodischen Untersuchungen zur Bestimmung einer geeigneten Messtechnik wurden Experimente mit unterschiedlichen Methoden der Strahlentherapie durchgeführt. Es sollte hierbei grundlegend untersucht werden, ob die Gel-Dosimetrie für das jeweilige Einsatzgebiet prinzipiell geeignet ist. Das Hauptaugenmerk lag auf der Verifikation eines Bestrahlungsplans der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie. Neben diesem modernen Photonen-Therapieverfahren wurde die Anwendbarkeit der Polymergel-Dosimetrie für die experimentellen Methoden der Schwerionen- und der Bor-Neutronen-Einfang-Therapie untersucht.

### 4.6.1 Photonenbestrahlung: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

Zum Test der Eignung der Gel-Dosimetrie für den Einsatz in der IMRT wurde ein Gel mit einem Bestrahlungsplan behandelt, der für eine um die Wirbelsäule lokalisierte Metastase berechnet worden war. Die MR-Messungen des bestrahlten Gels wurden mit einer TSE-Sequenz mit  $TF = 5$  und  $N_{EC} = 1$  durchgeführt. Bei  $TR = 8000$  ms und  $N_{acq} = 5$  Akquisitionen wurden in zwei einzelnen Messungen jeweils 8 transversale Schichten mit 3 mm Schichtdicke im Abstand von 3 mm und einer in-plane Auflösung von  $1 \times 1$  mm<sup>2</sup> (FoV = 255 mm) aufgenommen (Abb. 4.38). Die Schichten der zweiten Messung waren um 3 mm gegenüber denen der ersten Messung versetzt, so dass insgesamt ein lückenloses Volumen bestehend aus 16 Schichten akquiriert wurde. Abbildung 4.38 zeigt die Profilansicht der Schichten. Die Wahl der Repetitionszeit und der Matrixgröße von  $255 \times 256$  Bildpunkten (7/8 FoV) ergab pro Messung eine Akquisitionszeit von 30:09 Minuten, so dass die Gesamtmesszeit bei etwa einer Stunde lag.



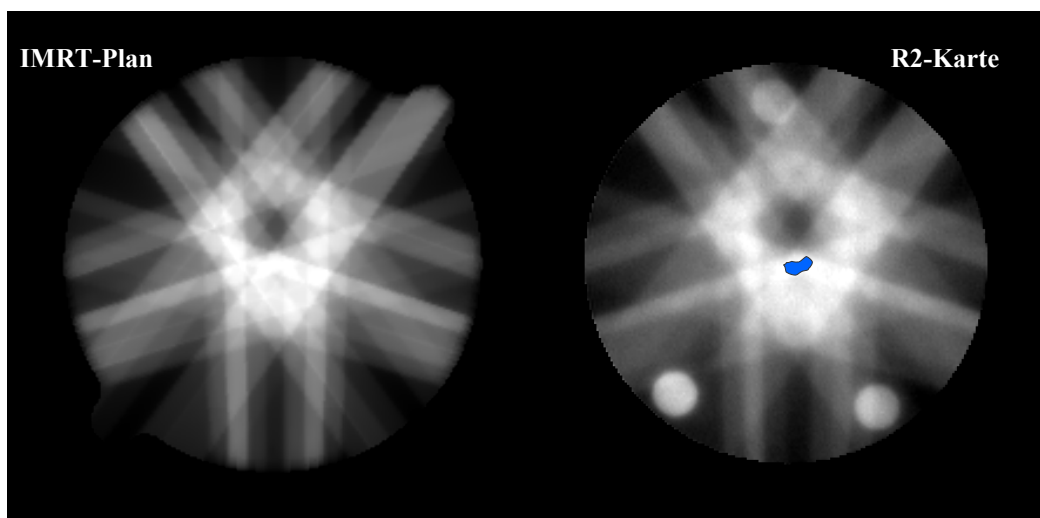
**Abbildung 4.38:** Profilansicht der 16 Schichten für die IMRT-Messung zur Verdeutlichung der Schichtpositionierung. Die Schichten haben eine Dicke von 3 mm und schließen unmittelbar aneinander an. Um zu vermeiden, dass es zur gegenseitigen Beeinflussung benachbarter Schichten kommt, wurden zwei einzelne Messungen durchgeführt, in denen die Schichten einen Abstand von 3 mm hatten. Die Schichten der zweiten Messung waren gegenüber der ersten um 3 mm verschoben.

Die Daten der MR-Messung wurden nicht in absolute Dosen umgerechnet, da die Daten des Bestrahlungsplans in relativen Dosen vorlagen. Basierend auf dem bekannten linearen Zusammenhang  $R2(D) = m \cdot D + n$ , der aus der Kalibrationsbestrahlung ermittelt wurde, kann aus einer R2-Karte für jeden Bildpunkt  $i$  eine relative Dosis bestimmt werden:

$$\frac{D_i}{D_{\max}} = D_{i,\text{rel}} = \frac{R2_i - n}{R2_{\max} - n} \quad (4.19)$$

$R2_{\max}$  und  $D_{\max}$  repräsentieren für jede Schicht den maximalen R2- bzw. Dosiswert, der Achsenabschnitt  $n$  ist aus der Kalibrationsbestrahlung bekannt ( $n = 1,2 / s$ ).  $R2_{\max}$  wird nicht durch den absoluten Maximalwert der jeweiligen Karte definiert, sondern als Mittelwert einer kleinen ROI in der Umgebung des Maximums (Abb. 4.39). Der hierdurch entstehende Fehler äußert sich in einer Unsicherheit der Lage der Isodosislينien (Abb. 41).

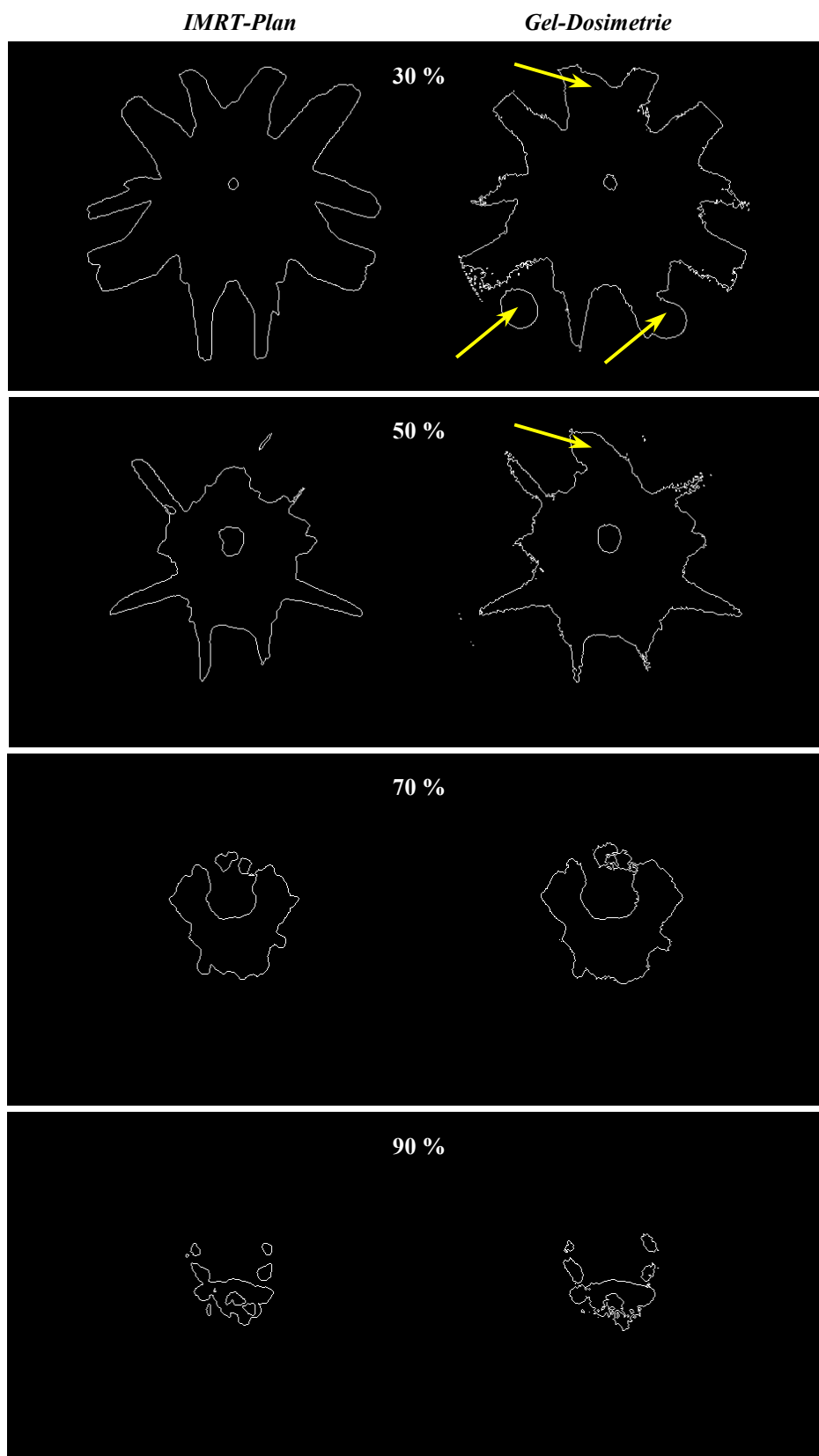
Zum Vergleich des IMRT-Plans mit der Messung wurde willkürlich eine der 16 aufgenommenen Schichten der MR-Messung und die entsprechende Schicht des Bestrahlungsplans ausgewählt (Abb. 4.39). In dieser wurden die 30 %-, 50 %-, 70 %- und 90 %-Isodosislينien des Plans und der Messung berechnet und miteinander verglichen.



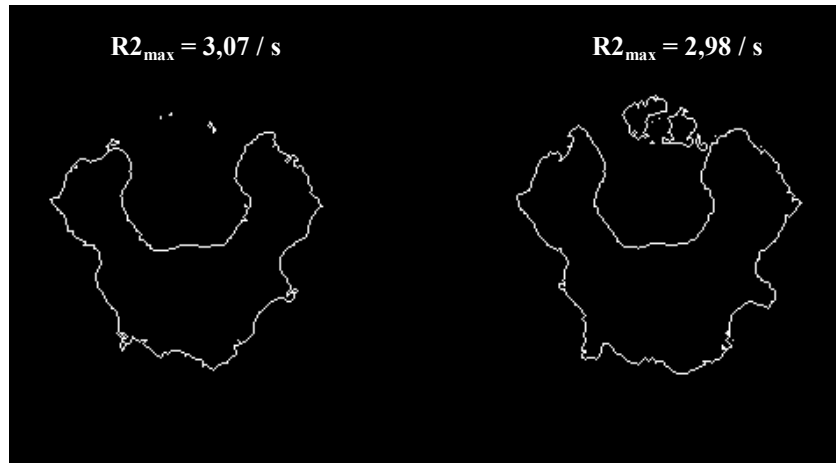
**Abbildung 4.39:** Die den folgenden Daten zugrundeliegenden Bilder. *Links:* Geplante Dosisverteilung (Schicht 33 von 76). *Rechts:* R2-Karte der entsprechenden Schicht mit der ROI zur Bestimmung von  $R2_{\max}$ . Die runden Regionen am Rand der R2-Karte resultieren aus der Kalibrationsbestrahlung.

Abbildung 4.40 dokumentiert, dass die geplante Dosisverteilung nach einer genauen Bestimmung der Parameter mit den Mitteln der Gel-Dosimetrie gut reproduziert werden konnte. Die deutlichen Abweichungen der 30 %- und 50 %-Linien vom geplanten Verlauf im jeweils oberen und unteren Bildbereich sind mit der Kalibrationsbestrahlung begründbar, die die kreisrunden ‘Störungen’ verursacht (vgl. R2-Karte in Abb. 4.39).

Die übrigen Abweichungen, die z.T. bis zu 3 mm betragen, sind darauf zurückzuführen, dass die Wahl der Parameter in Gleichung (4.19) wesentlichen Einfluss auf die Position der Isodosislينien hat. Eine Änderung von  $R2_{\max}$ , die in Abbildung 4.41 exemplarisch für eine Verkleinerung um 3 % für die 70 %-Isodosislينie dokumentiert ist, bewirkt deutlich sichtbare Verschiebungen der Isodosislينie. Entsprechende Änderungen der übrigen Parameter verursachen vergleichbare Ungenauigkeiten. Die 70 %- und die 90 %-Linien stimmen gut mit der geplanten Verteilung überein.



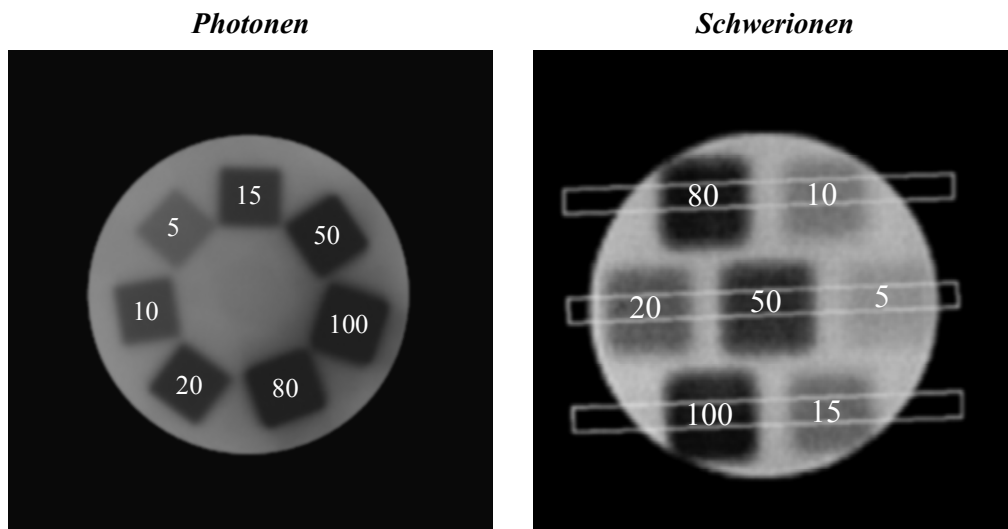
**Abbildung 4.40:** Vergleich der geplanten relativen Dosisverteilung (*links*) mit der im Gel-Dosimeter gemessenen (*rechts*) für die 30 %-, 50 %-, 70 %- und 90 %-Isodosen. Die markierten Abweichungen sind zurückzuführen auf die Kalibrationsbestrahlungen (vgl. Abb. 4.39). Die übrigen Abweichungen sind mit der reduzierten Sensitivität des Gels für niedere Dosen und mit einer ungenauen Bestimmung der in Gleichung (4.19) verwendeten Parameter erklärbar (vgl. Abb. 4.41).



**Abbildung 4.41:** Einfluss der Veränderung von  $R2_{\max}$  auf die 70 %-Isodosisinie.  $R2_{\max}$  wurde vom linken zum rechten Bild um 3 % erniedrigt, die übrigen Parameter aus Gleichung (4.19) wurden beibehalten. Die geplante Verteilung ist in Abbildung 4.40 (70%, links) dargestellt.

#### 4.6.2 Schwerionenbestrahlung

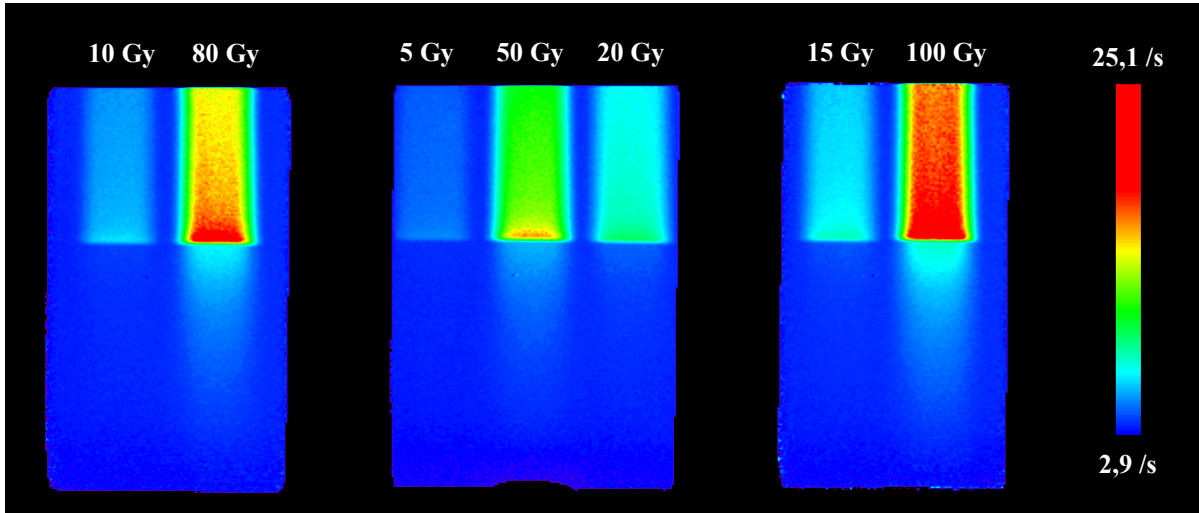
An der Gesellschaft für Schwerionenforschung in Darmstadt wurden kommerzielle BANG-Gele mit  $^{12}\text{C}^{6+}$ -Schwerionen mit Energien von 135 MeV/u und 205 MeV/u bestrahlt, um die Dosisantwort der Gele auf hoch-LET-Strahlung zu untersuchen und sie mit den Ergebnissen der Photonenbestrahlung zu vergleichen. Der aus der Photonenbestrahlung gewonnene  $R2(D)$ -Zusammenhang wurde hierzu auf die  $R2$ -Karten der mit Schwerionen bestrahlten Gele übertragen, um die mit der Bestrahlungsplanungssoftware TRiP berechneten Dosen in den Bragg-Peaks mit den MR-gemessenen zu vergleichen.



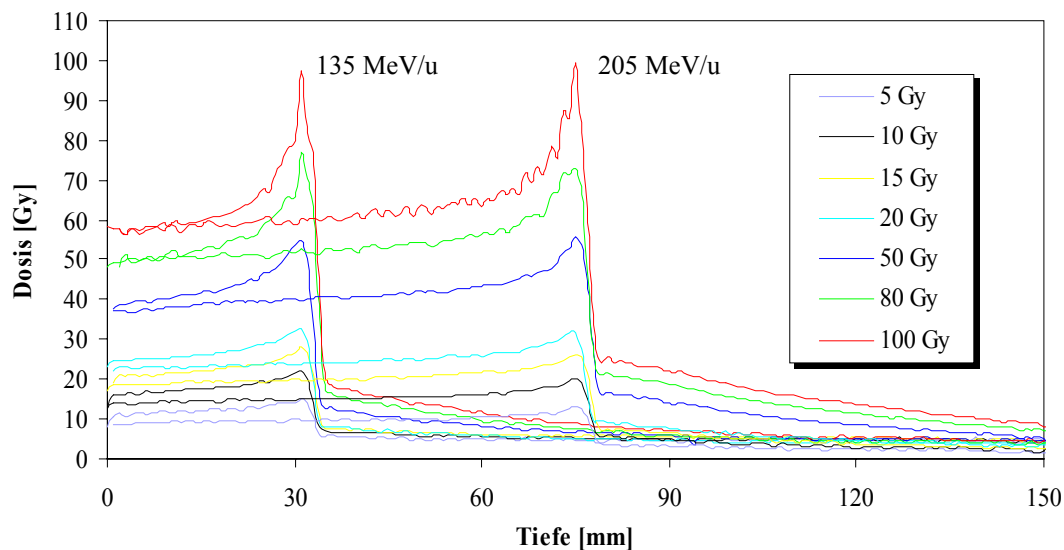
**Abbildung 4.42:** Links: Mit Photonen zur Kalibration bestrahltes BANG-Gel (Dosen in [Gy]). Rechts: Transversale Schicht des mit Schwerionen bestrahlten Gels mit Profilsicht der zur Bestimmung der Tiefen- $R2$ -Profile positionierten Schichten. Abbildung 4.43 zeigt die resultierenden  $R2$ -Karten. Die Bestrahlung erfolgte in beiden Fällen senkrecht zur Papierebene.

Die MR-Messungen wurden mit einer Standard-CPMG-Sequenz mit  $TR = 2500$  ms,  $N_{\text{acq}} = 4$  und  $T_{\text{RO}} = 5120$   $\mu\text{s}$  durchgeführt. Im zu Kalibrationszwecken mit Photonen bestrahlten Gel wurden zur

Bestimmung des R2(D)-Zusammenhangs vier transversale Schichten der Dicke 5 mm im Abstand von 22 mm mit einer räumlichen Auflösung von  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  positioniert. Diese liefern anstelle der Tiefenprofile die Strahlquerschnitte in der entsprechenden Tiefe (Abb. 4.42, *links*). In den resultierenden R2-Karten wird jeweils in die Mitte der bestrahlten Regionen eine rechteckige ROI gelegt, deren Mittelwert der dem Profil entsprechenden Dosis zugeordnet wird.



**Abbildung 4.43:** R2-Karten des mit  $^{12}\text{C}^{6+}$ -Schwerionen (205 MeV/u) bestrahlten Gels. Insbesondere bei den hohen Dosen kann hinter dem Bragg-Peak eine Dosis beobachtet werden, die von Streustrahlung und Sekundärteilchen herrührt. Die resultierenden Tiefendosisprofile für die unterschiedlichen Energien und Dosen sind in Abbildung 4.44 dargestellt.



**Abbildung 4.44:** Tiefendosisprofile für die unterschiedlichen Energien und Dosen. Die Bragg-Peaks am Ende der Teilchenbahn können deutlich identifiziert werden. Die mit der Bestrahlungsplanungssoftware TRiP geplanten Dosen im Peak können aufgrund der reduzierten Effizienz (Gl. (4.20), [Ram00]) der BANG-Gele für hoch-LET-Strahlung nur mit relativ großen Abweichungen reproduziert werden, wenn zur Kalibration niedrig-LET-Strahlung (Photonen) verwendet wird.

Die Messungen der mit Schwerionen bestrahlten Gele wurden abgesehen von der räumlichen Auflösung mit denselben Parametern durchgeführt. Abweichend von den Messungen am mit Photonen



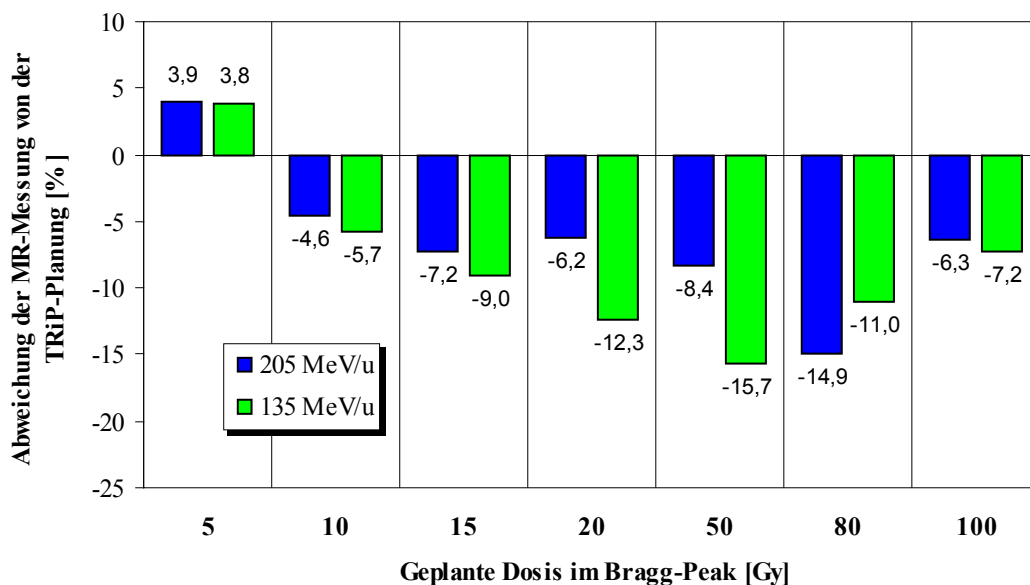
bestrahlten Gel wurden hier nur drei Schichten mit 10 mm Dicke und einer in-plane Auflösung von  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  aufgenommen. Um die Tiefen-R2-Profile zu erhalten, wurden die Schichten parallel zur Bestrahlungsrichtung positioniert (Abb. 4.42, *rechts*).

Qualitativ konnte mit der Bestrahlung der BANG-Gele mit  $^{12}\text{C}^{6+}$ -Schwerionen gezeigt werden, dass die erwarteten steilen Dosisgradienten im Bragg-Peak und der darauf folgende Dosisabfall mit den Mitteln der Gel-Dosimetrie gut zu identifizieren sind (Abb. 4.44). Die hinter den Bragg-Peaks auftretende Dosis ist auf Streustrahlung und Sekundärteilchen zurückzuführen.

### Bestimmung der Dosen im Bragg-Peak über die Photonenkalibration

Der R2(D)-Zusammenhang der Kalibrationsbestrahlung wurde durch eine exponentielle Funktion angenähert ( $R2(D) = a - b \cdot \exp(-c \cdot D)$ , vgl. Abb. 4.46). Der lineare Bereich wird oberhalb von etwa 20 Gy verlassen, so dass die Anwendung einer linearen Fitfunktion nur für Dosen  $\leq 20 \text{ Gy}$  zuzulassen wäre, da es oberhalb dieses Bereiches zu Dosisunterschätzungen kommen würde (vgl. Kap. 4.3.4.1).

Die MR-gemessenen Dosen der mit Schwerionen bestrahlten Gele weichen insbesondere für hohe Dosen von den geplanten ab. Abbildung 4.45 dokumentiert die Abweichungen in den Bragg-Peaks für 135 MeV/u und für 205 MeV/u. Die dort vorgestellten Daten zeigen eine starke Sensitivität auf Variationen der Parameter des exponentiellen Fits. Diese können nicht ausgeschlossen werden, da für die Kalibrationsbestrahlung mit Photonen und die Schwerionenbestrahlung unterschiedliche Gele verwendet wurden, die unterschiedliche Relaxationszeiten im unbestrahlten Zustand haben, was sich auf die Differenz der Parameter a und b auswirkt.

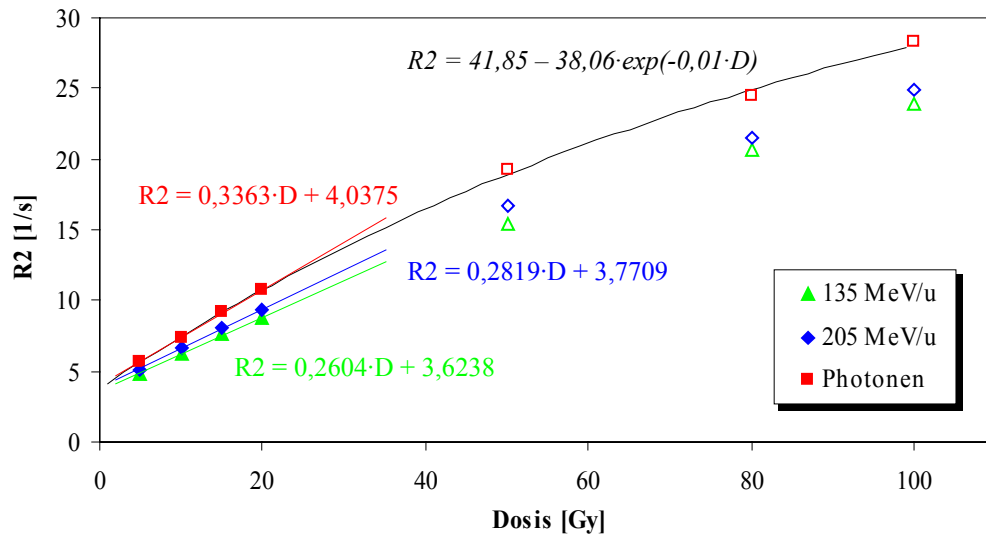


**Abbildung 4.45:** Vergleich der mit TRiP für den Bragg-Peak geplanten Dosen mit den MR-gemessenen. Die Abweichungen sind auf die reduzierte Effizienz der BANG-Gele zurückzuführen. Mit einer niedrigeren Teilchenenergie fällt auch die Effizienz, so dass die Abweichungen der Bestrahlung mit 135 MeV/u-Ionen insgesamt größer sind als die der 205 MeV/u-Bestrahlung.

Die auftretenden Diskrepanzen zwischen der TRiP-Berechnungen und den MR-Messungen sind auf die reduzierte Effizienz (Gl. (4.20)) der BANG-Gele auf hoch-LET-Strahlung zurückzuführen [Ram00]. Die Effizienz wird definiert durch das Verhältnis der dosisabhängigen Änderung von R2 für hoch-LET-Bestrahlung zu der entsprechenden R2-Änderung für niedrig-LET-Bestrahlung ( $R2_0$  ist die Relaxationsrate im unbestrahlten Gebiet):

$$\varepsilon = \frac{[(R2 - R2_0) / D]_{\text{hoch LET}}}{[(R2 - R2_0) / D]_{\text{niedrig LET}}} \quad (4.20)$$

Eine Effizienz  $< 1$  besagt, dass die R2-Änderung des Gels für hoch-LET-Bestrahlung mit einer gewissen Dosis  $D_0$  geringer ist, als für niedrig-LET-Bestrahlung mit derselben Dosis. Abbildung 4.46 zeigt eine Gegenüberstellung der R2(D)-Verläufe der Photonen- und zweier Schwerionenkalibrationen. Letztere wurden auf der Basis der Schwerionenbestrahlung mit den beiden unterschiedlichen Energien ermittelt: Der R2(D)-Zusammenhang ergibt sich aus den mit TRiP *geplanten* Dosen in den Bragg-Peaks und den an der entsprechenden Stelle gemessenen R2-Werten. Deutlich zu erkennen ist, dass der Anstieg von R2 mit der Dosis für die hoch-LET-Schwerionenstrahlung gegenüber dem der Photonenbestrahlung reduziert ist, was durch  $\varepsilon < 1$  ausgedrückt wird. Die Übertragung einer Kalibrationsfunktion, die mit einem mit niedrig-LET-Strahlung behandelten Gel ermittelt wurde, auf ein mit hoch-LET-Strahlung behandeltes zweites Gel hat daher Dosisunterschätzungen zur Folge. Indem jedoch für die Kalibration dieselbe Strahlenart wie für die Übertragung der zu verifizierenden Verteilung verwendet wird, verliert die Effizienz ihre Bedeutung.

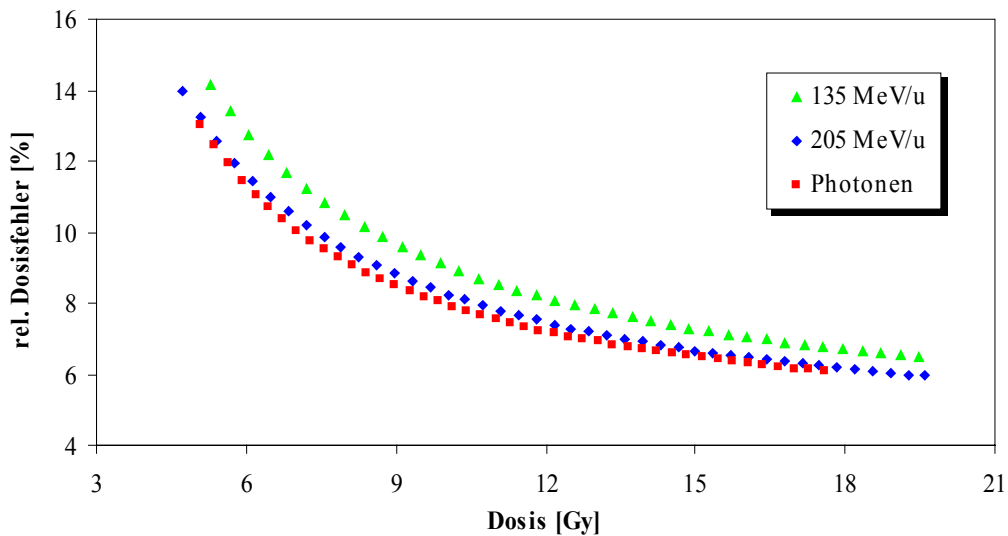


**Abbildung 4.46:** Ergebnisse der Kalibrationsmessungen mit den mit Photonen und Schwerionen bestrahlten Gelen. Die Dosen und R2-Werte der Schwerionen wurden in den jeweiligen Bragg-Peaks ermittelt. Der exponentielle Fit an den R2(D)-Verlauf der Photonenbestrahlung berücksichtigt den gesamten Dosisbereich zwischen 5 Gy und 100 Gy. Für die linearen Fits wurden Dosen  $\leq 20$  Gy verwendet, symbolisiert durch die ausgefüllten Punkte. Aufgrund der reduzierten Effizienz (Gl. (4.20)) sind die Steigungen der Schwerionenkalibrationen kleiner als die der Photonenkalibration.

### Vergleich der Dosisfehler mit $^{12}\text{C}^{6+}$ - und Photonenkalibration

Um zu überprüfen, ob auch mit einer Schwerionenkalibration Dosisfehler erreicht werden können, die für die Strahlentherapie interessant wären, wurden die in Abbildung 4.46 dokumentierten R2(D)-Zusammenhänge der Photonen- und der Schwerionenbestrahlung für Dosen  $< 20$  Gy mit einer linearen Fitfunktion angenähert. In Analogie zu den Untersuchungen der unterschiedlichen Sequenzen am Gel-Dosimeter ergibt sich aus den Parametern des linearen Fits und den entsprechenden Fehlern der jeweilige Dosisfehler (für die R2-Bestimmung wurde hierzu ein relativer Fehler von 3 % angenommen). Die Berechnung des relativen Dosisfehlers wurde mit den Daten der Photonenbestrahlung sowie der 135 MeV/u- und der 205 MeV/u-Schwerionenbestrahlung (im Folgenden bezeichnet mit  $\Delta D_{\text{phot}}$ ,  $\Delta D_{135}$

und  $\Delta D_{205}$ ) für Dosen zwischen 5 Gy und 20 Gy durchgeführt (Abb. 4.47). Für den relativen Dosisfehler bei einer Dosis von 10 Gy ergab sich bei Photonen ein Fehler von  $\Delta D_{\text{phot}} = 8,0 \%$ . Die Fehler der Schwerionenkalibration sind mit  $\Delta D_{135} = 9,0 \%$  und  $\Delta D_{205} = 8,3 \%$  nicht wesentlich größer. Da die Effizienz mit fallender Teilchenenergie weiter reduziert wird [Ram00], kann der für die niedrige Teilchenenergie gefundene höchste Dosisfehler im Vergleich zu den anderen Ergebnissen erklärt werden. Verbesserungen der Dosisfehler sind für alle drei Kalibrationen zu erwarten, da es sich bei der Messung weder um eine optimierte Sequenz noch um optimale Messparameter handelte.

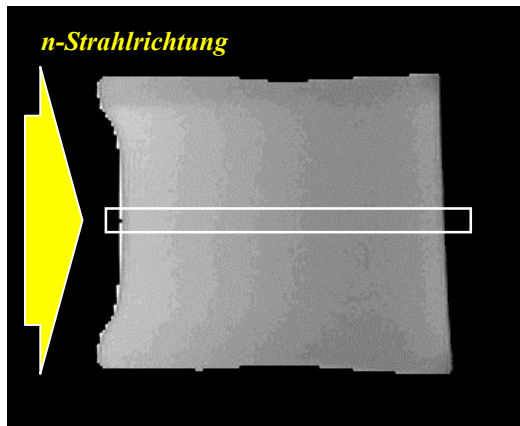


**Abbildung 4.47:** Relative Dosisfehler aus den Kalibrationsmessungen mit Photonen und Schwerionen, basierend auf den linearen Fits aus Abbildung 4.46. Für die R2-Bestimmung wurde ein Fehler von 3 % angenommen. Die Dosisfehler der Schwerionenkalibrationen sind nicht wesentlich schlechter als die der Photonenkalibration, insbesondere für die 205 MeV/u-Ionen. In Übereinstimmung mit der mit fallender Teilchenenergie weiter reduzierten Effizienz [Ram00] sind die Dosisfehler der 135 MeV/u-Bestrahlung die schlechtesten der untersuchten Methoden. Verbesserungen der Dosisfehler sind durch die Verwendung optimierter Sequenzen und Messparameter zu erwarten.

### 4.6.3 Bor-Neutronen-Einfang-Therapie

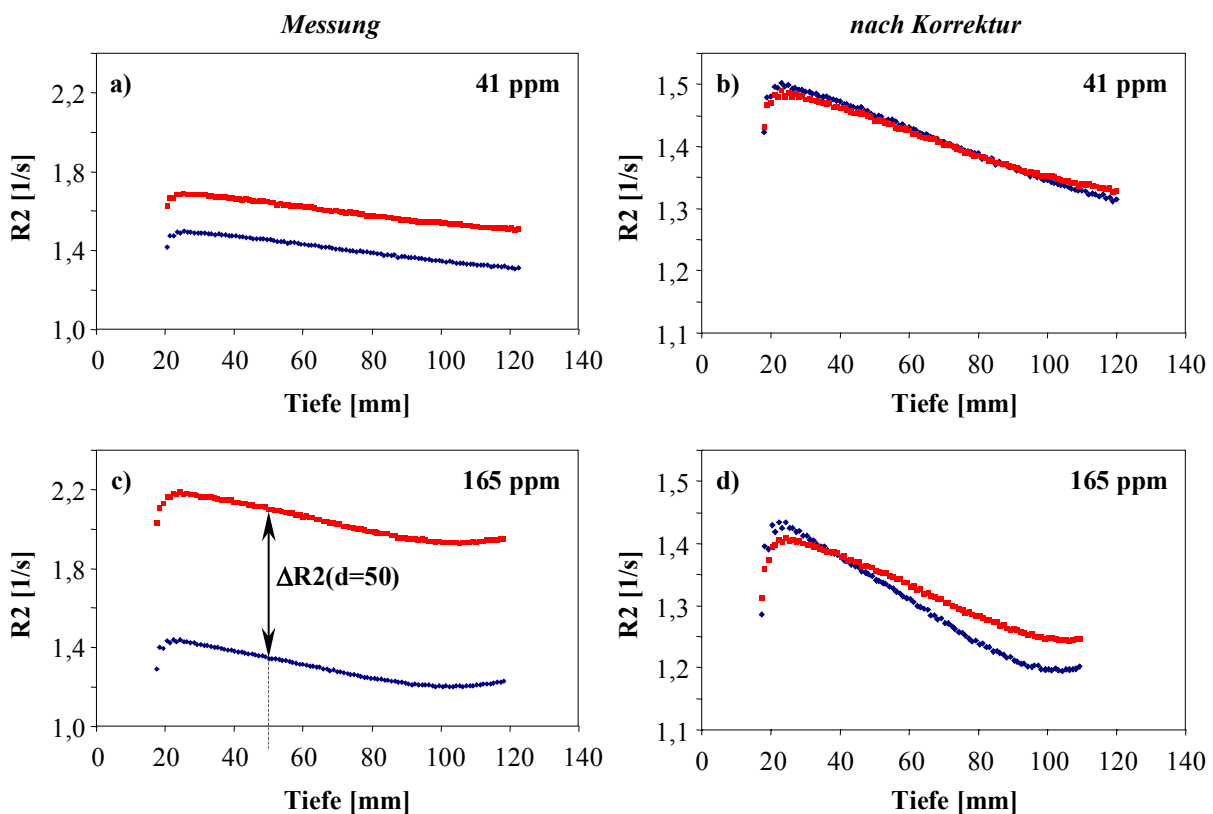
Über die Einfangreaktion  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  (*BNC-Reaktion*) von Neutronen werden kurzreichweitige  $\alpha$ -Teilchen produziert, die eine räumlich scharf begrenzte Dosiswirkung aufweisen. Um die durch die BNC-Reaktion ausgelöste Dosis zu ermitteln, wurden Polymergele mit Borsäureanhydrid dotiert und mit Neutronen bestrahlt. Gele aus derselben Charge blieben undotiert und wurden mit derselben Neutronendosis behandelt. Die Differenz der gemessenen Dosen bzw. der entsprechenden R2-Werte lässt letztendlich eine Einschätzung der zusätzlichen BNC-Dosis zu.

Die Bestimmung der R2-Karten wurde mit einer TSE-Sequenz mit  $TF = 5$ ,  $N_{\text{EC}} = 1$  und  $T_{\text{RO}} = 5120 \mu\text{s}$  durchgeführt. Bei einer räumlichen Auflösung von  $1 \times 1 \times 8 \text{ mm}^3$ , einer Repetitionszeit von 2500 ms und 3 Akquisitionen wurde pro Messung eine Schicht parallel zur Strahlrichtung mittig im Gel positioniert (Abb. 4.48), aus der nach dem in Kapitel 4.3.3.1 beschriebenen Verfahren das Tiefen-R2-Profil zu extrahieren ist. Messungen zur Untersuchung der Abhängigkeit der Relaxationsrate von  $c_{\text{Bor}}$  wurden mit identischen Parametern durchgeführt.



**Abbildung 4.48:** Profilansicht der Schicht für die Messung des bordotierten Gels zur Bestimmung des Tiefen-R2-Profiles der Neutronenbestrahlung. Die Neutronen werden von links eingestrahlt und verursachen in einer Tiefe von 5 cm eine Dosis von 5 Gy. Das Neutronenfeld hatte am Strahlaustritt einen Querschnitt von  $13 \times 13 \text{ cm}^2$ , so dass *senkrecht* zum Strahl keine Kontraste beobachtet werden. In Strahlrichtung werden die Tiefen-R2-Profile aufgenommen.

Die dotierten und undotierten bestrahlten Gele konnten bereits vor der Messung am MRT rein visuell gut unterschieden werden. Die Eintrübungen durch die Polymerisationen waren bei den dotierten Gelen deutlich weiter fortgeschritten als bei den undotierten, was auf eine erhöhte Dosis schließen lässt. Die Ergebnisse der Messungen der Tiefen-R2-Profile am MRT sind exemplarisch für  $c_{\text{Bor}} = 41 \text{ ppm}$  und  $165 \text{ ppm}$  in Abbildung 4.49 a)-d) dokumentiert. Deutlich zu unterscheiden sind die Tiefenverläufe des dotierten und des undotierten Gels in a) und c), deren Abstand  $\Delta R2$  mit höherer Konzentration proportional zunimmt.

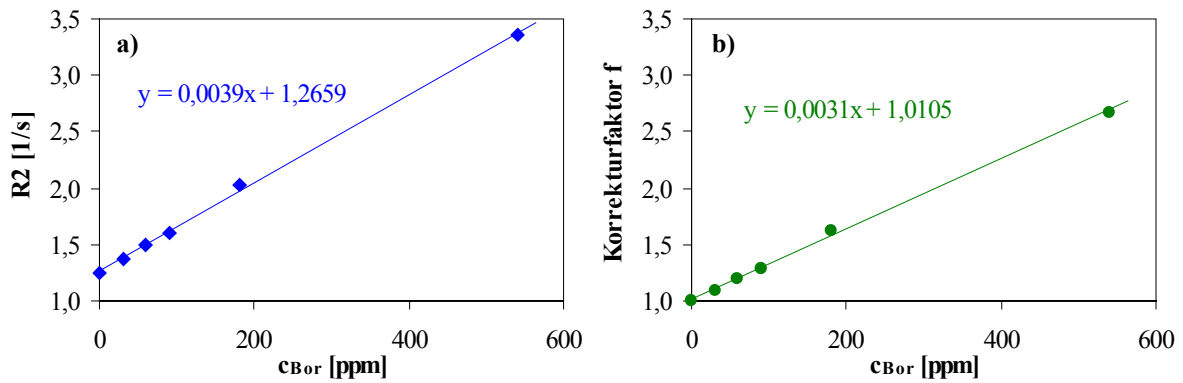


**Abbildung 4.49:** Tiefen-R2-Verläufe der dotierten (rot) und undotierten (blau) mit Neutronen bestrahlten Gele, exemplarisch für Borkonzentrationen von 41 ppm und 165 ppm. Links sind die gemessenen Kurven dargestellt, die rechten Diagramme zeigen die Ergebnisse nach der Korrektur der R2-Werte der dotierten Gele. Die Borsäure beeinflusst die Relaxationsrate R2 so stark, dass nach der Korrektur kaum mehr ein Unterschied zwischen dotiertem und undotiertem Gel auszumachen ist.

Für einen Vergleich der absoluten  $\Delta R2$  für unterschiedliche  $c_{\text{Bor}}$  muss beachtet werden, dass für zwei unterschiedliche Gel-Chargen, die dieselbe Borkonzentration aufweisen, die Tiefen- $R2$ -Verläufe auf unterschiedlichen  $R2$ -Niveaus liegen können. Dies ist auf die chemischen Eigenschaften der einzelnen Gele zurückzuführen, die von Mischvorgang zu Mischvorgang in engen Grenzen variieren können. Aufgrund dieser Eigenart müssen die Tiefen- $R2$ -Kurven in geeigneter Weise normiert werden:

$$\Delta R2(c_{\text{Bor}}) = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N \left( \frac{R2^{\text{BNC}}(d_i) - R2^n(d_i)}{\max(R2^n)} \right) \quad (4.21)$$

Es wird zunächst die Differenz der Kurven des dotierten ( $R2^{\text{BNC}}(d)$ ) und des undotierten ( $R2^n(d)$ ) Gels gebildet, woraus sich für jeden gemessenen Punkt bzw. für jede Tiefe  $d_i$  ein  $\Delta R2(d_i)$  ergibt. Dieses wird jeweils auf das Maximum der Kurve ohne Bordotierung normiert. Der Mittelwert dieser Daten über alle  $N$  Pixel des Profils liefert für jede Konzentration  $c_{\text{Bor}}$  den  $R2$ -Zugewinn durch die BNC-Reaktion gegenüber dem reinen  $R2^n$  durch die Neutronen. Abbildung 4.50 a) dokumentiert den ermittelten linearen Anstieg des  $\Delta R2$  mit  $c_{\text{Bor}}$ .



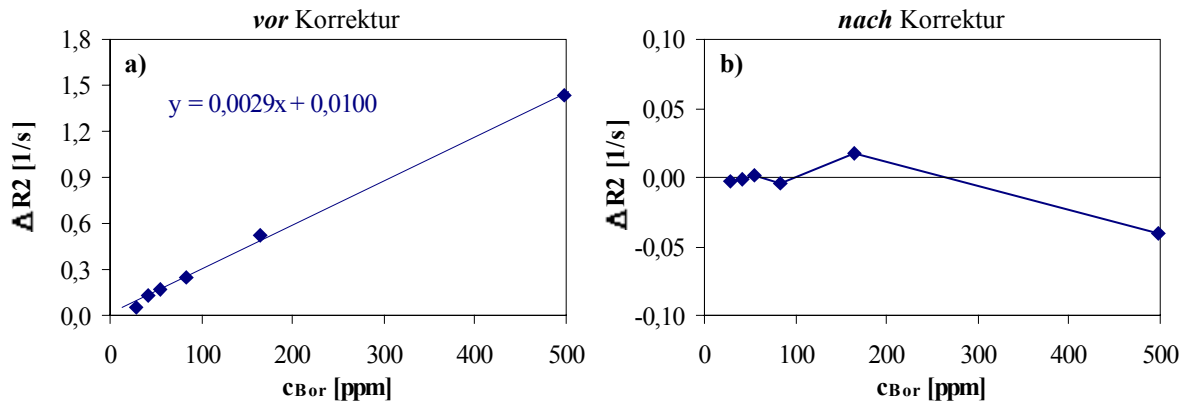
**Abbildung 4.50:** Die Relaxationsrate im *unbestrahlten* Gel wird schon alleine durch die *Erhöhung der Borkonzentration* in linearer Weise verändert (a). Aus dem Verhältnis der Relaxationsrate einer bestimmten Konzentration zu derjenigen bei  $c_{\text{Bor}} = 0$  werden Korrekturfaktoren errechnet (b), mit denen die Tiefen- $R2$ -Verläufe der dotierten und bestrahlten Gele korrigiert werden müssen.

Die Bestimmung der Korrekturfaktoren  $f(c_{\text{Bor}}) = R2(c_{\text{Bor}}) / R2(c_{\text{Bor}} = 0)$  zeigt, dass auch hier eine Proportionalität zwischen  $f$  und der Borkonzentration vorliegt (Abb. 4.50 b). Mit der Erhöhung von  $c_{\text{Bor}}$  steigt die Relaxationsrate des unbestrahlten Gels und damit auch der Zuwachs  $\Delta R2$  gegenüber dem undotierten Gel. Die Linearität lässt sich umsetzen in eine Bestimmungsgleichung für  $f$ :

$$f(c_{\text{Bor}}) = 0,0031 \cdot c_{\text{Bor}} + 1,0105 \quad (4.22)$$

Die Tiefen- $R2$ -Kurven der dotierten, bestrahlten Gele werden in der Form korrigiert, dass sämtliche  $R2$ -Werte durch den der Borkonzentration entsprechenden Korrekturfaktor dividiert werden. Dies führt zu einer Verschiebung der Kurven nach unten, so dass die Verläufe der dotierten und undotierten Gele sich aneinander annähern. Dies geht soweit, dass für hohe Konzentrationen (497 ppm) die Kurve des dotierten Gels unter diejenige des undotierten Gels fällt und der Zuwachs  $\Delta R2$  dadurch negativ wird. Zusätzlich ist zu beobachten, dass die korrigierten Kurven gegenüber denen der undotierten Gele abflachen (Abb. 4.49 b/d). Die erneute Berechnung der Zuwächse  $\Delta R2(c_{\text{Bor}})$  in den bestrahlten Gelen nach der Korrektur zeigt, dass die Linearität verschwindet und keine eindeutige Tendenz mehr beobachtet werden kann (Abb. 4.51 b). Der vor der Korrektur gemessene  $R2$ -Zuwachs wird nahezu voll-

ständig neutralisiert, so dass die zusätzliche Dosis  $D_{\text{BNC}}$  mit den in diesem Experiment eingesetzten Mitteln nicht identifiziert werden kann.



**Abbildung 4.51:** a) R2-Zuwachs durch Neutronenbestrahlung im dotierten Gel in Abhängigkeit von der Borkonzentration. Das Diagramm zeigt die gemessenen, *unkorrigierten* Daten, die durch einen linearen Anstieg in Abhängigkeit von  $c_{\text{Bor}}$  gekennzeichnet sind. b) *Nach der Korrektur* verschwindet die Differenz zwischen den Tiefen-R2-Verläufen der dotierten und der undotierten Gele nahezu vollständig, so dass der Zuwachs um eine Größenordnungen geringer ausfällt.

# Kapitel 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden neben der Weiterentwicklung des Laborplatzes zur Herstellung von Polyacrylamidgelen MR-Messesequenzen optimiert, mit denen die Spin-Spin-Relaxationsrate  $R_2$  mit hoher räumlicher Auflösung in vertretbarer Zeit gemessen werden kann. Die in den vorhergehenden Kapiteln dargestellten Ergebnisse sollen im Folgenden vor dem Hintergrund der Einsetzbarkeit der Sequenzen in der Strahlentherapie kritisch diskutiert werden.

## *Gelherstellung*

Die Herstellung von Polymergele ist wegen der hohen Empfindlichkeit auf Verunreinigungen insbesondere durch Sauerstoff und wegen der Toxizität der verwendeten Monomere mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. Die ersten Erfahrungen mit Polymergele-Dosimetern wurden am DKFZ im Rahmen zweier Diplomarbeiten gesammelt [Ahl98, May00]. Um Polyacrylamidgele selbständig herstellen zu können, wurde in [May00] ein Laborarbeitsplatz eingerichtet. Dabei wurde ausschließlich der technische Aspekt des Herstellungsprozesses berücksichtigt. Die Gelrezeptur, eine Modifikation des 'PAG'-Rezepts, wurde zu diesem Zweck unverändert beibehalten. Im Laufe dieser Arbeit wurden der Arbeitsplatz und die Mischprozedur in einigen Punkten erweitert und abgeändert. Insbesondere der Einbau der Handschuhbox gewährleistet, dass der komplette Arbeitsgang nach dem Abwiegen der Chemikalien vom Befüllen des Mischgefäßes bis hin zum Abfüllen des fertigen Gels in das Endgefäß unter Sauerstoffausschluss durchgeführt werden kann. Die so erzielbare niedrige Sauerstoffkontamination des Gels ermöglicht die angestrebte Reproduzierbarkeit der Gelempfindlichkeit auf Bestrahlung.

In [DeD00] wird beschrieben, dass die Monomer- und Gelatinelösungen in getrennten Gefäßen bei etwa 45°C hergestellt und erst nach Abkühlung gemischt werden, um thermische Polymerisationen zu vermeiden. Mit der am DKFZ eingesetzten Mischmethode wird nur ein einzelnes Mischgefäß verwendet, in dem die Gelatine und die Monomere gleichzeitig gelöst werden. Dies bringt mehrere Vorteile mit sich:

- *Zeitersparnis:* Bei der Methode mit getrennten Mischgefäßen wurden Verunreinigungen im Verbindungsschlauch zwischen den Gefäßen mitbefördert, welche vor dem Abfüllen des Gels in das Endgefäß zunächst wieder entfernt werden mussten.
- *Vollständiges Auflösen der Komponenten:* Zum Lösen der Monomere steht die doppelte Flüssigkeitsmenge zur Verfügung, sobald sich die Gelatine vollständig gelöst hat. Mit der ursprünglichen Methode zweier Gefäße konnte vereinzelt beobachtet werden, dass sich Teile der Monomere nicht vollständig auflösten und somit letztendlich im fertigen Gel fehlten. Aus diesem Grund hatten unterschiedliche Gel-Chargen - auf Kosten der Reproduzierbarkeit - nicht immer dieselben chemischen Eigenschaften.
- *Weniger Störstellen:* Mit dem Entfernen des zweiten Mischgefäßes konnten auch die entsprechenden Zu- und Ableitungen der Stickstoffversorgung sowie die Pumpverbindung und Zugänge für Oximeter und Rührer eingespart werden. Das System ist so weniger anfällig für Verunreinigungen, da der Einsatz weniger Bauteile grundsätzlich weniger Übergänge und Störstellen bedeutet.

Mit den Ergebnissen der so abgewandelten Mischprozedur konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität des Gels so hoch ist, dass mit der geeigneten Messtechnik wiederholbar relative Dosisfehler unter 5 % erreichbar sind. Thermische Polymerisationen wurden nicht beobachtet. Eine gleichbleibend geringe Sauerstoffkontamination kann garantiert werden, da das Gel in der Handschuhbox unter Stickstoffatmosphäre abgefüllt wird. Die Beobachtung, dass mit dem Hinüberpumpen des Gels aus dem Mischgefäß in das Endgefäß in der Box der Sauerstoffgehalt  $c_{ox}$  wiederholt deutlich anstieg, ist auf Undichtigkeiten des Pumpweges zurückzuführen. Zwischen dem Ausgang des Mischgefäßes und dem Eingang in die Handschuhbox liegen Übergänge zwischen Schläuchen, Schlauchverbindungen, einem Glasrohr und dem Eingangsstutzen der Box, an denen Luftsauerstoff eindringen kann.  $c_{ox}$  stieg in der Regel von etwa 0,05 mg/l im Mischgefäß auf über 0,20 mg/l im Endgefäß, was die Sensitivität stark beeinflussen würde. Mit dem nachträglichen Rühren unter Stickstoffatmosphäre ( $c_{ox} \approx 0,02$  mg/l in der Box) konnte jedoch letztendlich eine Konzentration unter 0,10 mg/l erreicht werden, womit die Gele zufriedenstellende Ergebnisse liefern. In einer solch niedrigen Konzentration hat der Sauerstoff bei Bestrahlung keinen störenden Einfluss auf die Sensitivität des Gels.

Trotz des Einbaus der Handschuhbox stellt die Sauerstoffkontamination weiterhin das größte Problem der Gelherstellung dar. Das Rühren in der Box zur Reduktion von  $c_{ox}$  ist mit erheblichem Zeitaufwand verbunden. Da  $c_{ox}$  beim Transfer des Gels in die Box wieder ansteigt, bedeutet das nachträgliche Rühren letztendlich doppelte Arbeit. Der zusätzliche Einbau spezieller Schlauchverbindungen und besonders gasdichter Schläuche sollte das Eindringen des Sauerstoffs beim Pumpvorgang weitestgehend verhindern.

Insgesamt zeigen die Untersuchungsergebnisse, dass die Gele nach dem Einbau der Handschuhbox mit hoher Reproduzierbarkeit und Stabilität hergestellt werden können. Der relative Dosisfehler blieb nach dem Einbau der Box konstant unter 4 %.

Ein linearer Zusammenhang zwischen  $R_2$  und der applizierten Dosis ergab sich für Dosen zwischen etwa 3 Gy und 14 Gy. Es ist zu überlegen, ob ein so breites Fenster für den Einsatz in der Strahlentherapie, wo in der Regel Dosen < 10 Gy verwendet werden, notwendig ist. Eine Messreihe zur Variation der Monomeranteile im Gel bestätigte, dass der Dosisfehler bzw. die Steigung der Kalibrationsgeraden stark vom Anteil des Kettenbildners im Gel abhängt (vgl. [Bau00] und [Old98b]). Eine Variation der



Gelzusammensetzung ermöglicht die Anpassung der Geleigenschaften an die Anforderungen des jeweils zu verifizierenden Bestrahlungsplans, geht allerdings bei Erhöhung der Sensitivität mit einer Reduzierung des Linearitätsbereichs einher.

Die Langzeitmessung hat gezeigt, dass das Gel erst einige Tage nach der Bestrahlung einen stabilen Dosisfehler aufweist. [DeD00], [Aud95] und [Bal99] beschreiben Nachpolymerisationen im Gel, die sich über bis zu 12 Stunden hinziehen. Zusätzlich sind auch chemische Veränderungen der Gelatine über mehrere Tage nicht auszuschließen. Die Messung am MR sollte daher nicht früher als 1-2 Tage nach der Bestrahlung durchgeführt werden. Diese Zeit ist für die Routine der Strahlentherapie tolerabel und kann dazu genutzt werden, die Geltemperatur an die des Scanner-Raums anzupassen.

## ***Vergleich der Messtechniken***

Die in der MR-Polymergel-Dosimetrie bisher als Standardverfahren eingesetzte Messtechnik ist eine Carr-Purcell-Meiboom-Gill-Sequenz (CPMG), mit der in der Regel 16 Echos<sup>VIII</sup> zur Berechnung von  $R_2$  aufgenommen werden. Vereinzelt wird auch von CPMG-Sequenzen mit 4-12 [Bau00] oder sogar 32 Echos ([DeD00], [Har00]) berichtet, während Einzel-Spinocho-Sequenzen mit nur zwei unterschiedlichen Echozeiten nur noch in Einzelfällen verwendet werden ([Mar96], [Ibb97], [Old01]). Als alternatives Messverfahren, das nicht den reinen Einzel- oder Multi-Spinocho-Techniken zugeschrieben werden kann, wird im Zusammenhang mit der Gel-Dosimetrie in [Bau00] eine Turbo-Spin-Echo-Technik mit zwei Echozeitpunkten erwähnt, die aber nicht weiter eingesetzt wird.

In dieser Arbeit wurden Alternativverfahren entwickelt, die in einer möglichst reduzierten Messzeit TA eine Serie T2-gewichteter Bilder liefern. Zur Reduzierung von TA bieten sich Techniken an, die durch eine Segmentierung des k-Raums TA je nach Segmentierungsgrad TF verkürzen. Es wurden daher Turbo-Spin-Echo- (TSE) und Turbo-Gradienten-Spin-Echo-Sequenzen (TGSE) weiterentwickelt und optimiert und nach den Tests am Präzisionsphantom auch am bestrahlten Gel-Dosimeter untersucht. Das Ziel der Sequenzentwicklung bestand neben der Verkürzung von TA im Erreichen eines Dosisfehlers  $\Delta D < 5\%$  bei gleichzeitiger hoher räumlicher Auflösung ( $1 \times 1 \text{ mm}^2$ ), wobei als Nebenbedingungen ein ausreichendes Signal-zu-Rausch-Verhältnis SNR und die Homogenität der  $R_2$ -Bestimmung gefordert wurden.

### **Carr-Purcell-Meiboom-Gill**

CPMG-Sequenzen sind die bewährten Techniken der Gel-Dosimetrie. Mögliche Artefakte wie stimulierte Echos lassen sich leicht durch Spoilergradienten vermeiden, so dass die resultierenden Bilder in der Regel artefaktfrei sind. Es ergeben sich Messzeiten, die bei typischen Messparametern ( $256 \times 256$ -Matrix und  $N_{\text{acq}} = 2-4$  Akquisitionen) schnell in der Größenordnung von einer Stunde liegen, da nach jeder  $90^\circ$ -Anregung nur eine Zeile pro Bild aufgenommen wird und wegen der T2-Wichtung bis zur nächsten  $90^\circ$ -Anregung eine relativ lange Zeit TR in Größenordnungen von  $\geq 3-4 \text{ s}$  gewartet werden muss.

Die Totzeit nach der Aufnahme des letzten Spinochos lässt sich zur Akquirierung mehrerer Schichten nutzen. Die Echozüge bei CPMG sind typischerweise recht kurz, was den größten Vorteil der CPMG-Technik gegenüber den im Folgenden zu diskutierenden Verfahren darstellt. So lassen sich mit der entwickelten Sequenz bei  $TR = 4000 \text{ ms}$   $N_{\text{slc}} = 16$  Schichten aufnehmen.

<sup>VIII</sup> Während bei CPMG die Anzahl der Echos der Anzahl der Bilder zu unterschiedlichen Echozeitpunkten entspricht, ist das bei TSE und TGSE nicht der Fall. Um eine einheitliche Bezeichnung einzuführen, wird im Folgenden von der Anzahl der **Bilder**  $N_{\text{ima}}$  einer Zeitserie gesprochen, aus denen  $R_2$  berechnet werden kann.

Ein weiterer Vorteil gegenüber TSE und TGSE ist in der begrenzten Länge des Sequenzbuffers des Tomographen begründet. Mit TGSE und insbesondere TSE lassen sich nur vergleichsweise wenige Bilder aufnehmen, während mit CPMG prinzipiell erst mit  $N_{\text{ima}} > 100$  die erlaubte Länge des Buffers voll ausgenutzt würde. Trotzdem wurden die entwickelten Sequenzen auf 16 Bilder beschränkt, da dies zur Berechnung von  $R_2$  im zu erwartenden  $T_2$ -Bereich der bestrahlten Gele ausreicht.

Zur Unterdrückung des Einflusses der Pulswinkelfehler wurde die CPMG\_2EC-Sequenz entwickelt, bei der nur jedes zweite Spinecho aufgenommen wird. Der Echozug zur Aufnahme von 16 Bildern ist dementsprechend etwa doppelt so lang wie bei der Standard-Sequenz, was auf Kosten der oben angeführten Vorteile bzgl.  $N_{\text{slc}}$  geht. Die Datenpunkte decken jedoch einen breiteren Bereich der  $T_2$ -Zerfallskurve ab, was zu einer genaueren  $T_2$ -Bestimmung führt.

Beide CPMG-Sequenzen zeigten am Präzisionsphantom gute Ergebnisse. Die effektive räumliche Auflösung liegt zwischen 1,0 mm und 1,5 mm, und es traten keinerlei Artefakte auf. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) für einen Zeitpunkt von 100 ms ist mit Werten  $> 100$  sehr hoch. Besondere Aufmerksamkeit kam jeweils dem SNR im Bild mit der größten Echozeit zugute, da die TSE- und TGSE-Sequenzen aufgrund der langen Echozüge  $T_{\text{EZ}}$  diese Bilder zu relativ späten Zeitpunkten aufnehmen. Die Länge der Echozüge  $T_{\text{EZ}}$  stellt bei CPMG keine Einschränkung dar. Auch im letzten Bild wurden daher mit  $\text{SNR} \approx 73$  gute Signal-zu-Rausch-Verhältnisse gemessen. CPMG\_2EC verfügt über längere Echozüge, so dass SNR im letzten Bild zwar entsprechend reduziert ist, aber mit etwa 32 noch immer ein ausreichendes Signal bedeutet. Ebenfalls verbunden mit dem längeren Echozug reduziert sich  $N_{\text{slc}}$  der Standard-CPMG-Sequenz bei CPMG\_2EC auf die Hälfte.

Das Ignorieren der ungeraden, von Pulswinkelfehlern beeinflussten Spinechos mit CPMG\_2EC ermöglicht eine Bestimmung von  $T_2$  mit einem geringeren Fehler als mit der Standard-Technik. Um die Einflüsse des Einschwingverhaltens der ersten Echos auch mit der Standard-Sequenz zu reduzieren, wurden bei der Berechnung von  $R_2$  die ersten drei Echos nicht berücksichtigt. Es standen daher statt der aufgenommenen 16 Datenpunkte nur noch 13 Punkte zur Verfügung, was aber die Genauigkeit des Fits nicht beeinträchtigte.

Auch die  $R_2$ -Profile im homogenen Phantom waren nach der Optimierung der Sequenzen insbesondere durch die Reduzierung der maximalen Gradientenamplitude stabil über die gesamte Objektbreite. Auf diese Untersuchung wurde erhöhte Aufmerksamkeit gelegt, da Inhomogenitäten beim Einsatz in der Gel-Dosimetrie Über- oder Unterschätzungen der Dosis verursachen würden.

Bei den Untersuchungen am Gel-Dosimeter stellte sich heraus, dass die Standard-Technik wegen eines geringeren Fehlers der  $R_2$ -Bestimmung mit  $\Delta D = 4,0 \%$  für eine Dosis von 8 Gy den kleineren Dosisfehler der CPMG-Sequenzen erreicht. Der Fehler der CPMG\_2EC-Sequenz liegt mit  $5,0 \%$  an der Grenze des für die Strahlentherapie interessanten Bereichs. Der größere Fehler  $\Delta R_2$  weist darauf hin, dass die einzelnen Bilder größere Inhomogenitäten aufweisen als diejenigen der Standard-Sequenz, so dass in benachbarten Bildpunkten größere Variationen von  $R_2$  auftreten. Dies ist möglicherweise zurückzuführen auf Diffusionseffekte, verbunden mit der bei CPMG\_2EC doppelten Echozuglänge.

Zusammenfassend liefern die CPMG-Sequenzen am Präzisionsphantom gute Ergebnisse. Wegen der reduzierten Anfälligkeit auf Pulswinkelfehler und der genaueren  $T_2$ -Bestimmung hat die CPMG\_2EC-Sequenz trotz des kleineren  $N_{\text{slc}}$  Vorteile gegenüber der Standard-Technik. Die Experimente am Gel-Dosimeter zeigen, dass beide Sequenzen die Anforderung der Strahlentherapie - einen Dosisfehler  $\leq 5 \%$  - für eine Dosis von 8 Gy zwar erfüllen, für geringere Dosen die  $5 \%$ -Grenze aber überschritten wird. Vorteilhaft wirken sich bei CPMG die kurzen Echozüge aus, die erlauben, eine große Anzahl an

Schichten aufzunehmen. Demgegenüber steht allerdings die sehr lange Messzeit, so dass sich insgesamt zusammenfassen lässt, dass die CPMG-Sequenzen für die Gel-Dosimetrie nur bedingt geeignet sind.

### Turbo-Spin-Echo

Im Zusammenhang mit der Gel-Dosimetrie fanden TSE-Sequenzen in einer Arbeit von I.C. Baustert Erwähnung [Bau00]. Dort wurden zur Untersuchung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und der Genauigkeit der T2-Bestimmung mit einer am Siemens-VISION-Tomographen standardmäßig implementierten Sequenz mit einem Turbo-Faktor  $TF = 8$  Bilder zu zwei Echozeitpunkten aufgenommen. Zu einem Einsatz am Gel-Dosimeter kam es allerdings nicht.

Die in dieser Arbeit entwickelten Turbo-Spin-Echo-Sequenzen weisen Turbo-Faktoren zwischen 3 und 9 auf, was gegenüber CPMG zu einer Reduzierung der Messzeit um den entsprechenden Faktor führt. Das Problem der TSE-Sequenzen liegt in der Länge der Echozüge. Mit einer Vergrößerung von  $TF$  geht eine Verlängerung des Echozuges einher, was in drei Punkten negative Konsequenzen hat:

- Die letzten Bilder werden zu späten Zeitpunkten aufgenommen, so dass je nach Relaxationszeit  $T_2$  das SNR sehr klein wird. Im schlechtesten Fall kann das zur Folge haben, dass das entsprechende Bild nicht mehr zur Berechnung von  $R_2$  verwendet werden darf.
- Wegen der Beschränkung der Länge des Sequenzbuffers können nicht beliebig viele Bilder aufgenommen werden. Mit  $TF = 3$  ist die Aufnahme von 16 Bildern noch möglich, doch schon bei  $TF = 5$  wird  $N_{ima}$  auf 12 reduziert. Im Extremfall mit  $TF = 9$  können nur noch 7 Bilder aufgezeichnet werden.
- Die Anzahl der aufzunehmenden Schichten hängt direkt mit der Länge des Echozuges  $T_{EZ}$  zusammen. Ein größeres  $T_{EZ}$  bedeutet ein kleineres  $N_{slc}$ .

Die Problematik der TSE-Sequenzen zeigt sich bei der Betrachtung des SNR im jeweils letzten aufgenommenen Bild. Das Signal ist im letzten Bild der Zeitserie je nach Relaxationszeit möglicherweise so weit zerfallen, dass es in die Größenordnung des Rauschens gelangt und nicht mehr zur Berechnung von  $R_2$  verwendet werden sollte. Solange trotzdem noch ausreichend viele Bilder zur Berechnung von  $R_2$  zur Verfügung stehen, kann auf das letzte Bild verzichtet werden. Im Extremfall mit  $TF = 9$  ohne Echosharing ( $N_{EC} = 0$ ) bleiben jedoch, wenn das letzte Bild nicht verwendet wird, lediglich 6 Bilder für den  $R_2$ -Fit. Dementsprechend sind die Fehler der Fitparameter höher, verbunden mit einem größeren Dosisfehler. Das ist insbesondere für die Bestrahlung mit hohen Dosen ein Problem, da hiermit  $T_2$  stark verkürzt wird.

Die Problematik lässt sich mit Signal- und Rauschwerten, gemessen mit gel\_120202, abschätzen: Mit einem Signal unmittelbar nach der  $90^\circ$ -Anregung von 1800 und einem  $T_2$  von 200 ms ergibt sich bei  $TE = 600 \text{ ms}^{IX}$  noch ein Signal von etwa 90. Das Rauschniveau mit Standard-Messparametern  $T_{RO} = 3840 \text{ } \mu\text{s}$  und 3 Akquisitionen beträgt etwa 15, so dass immer noch ein SNR von etwa 6 bleibt. Dies ist zwar sehr gering, aber noch tolerierbar. Bei der Betrachtung der mit den bestrahlten Gelen ermittelten  $T_2$ -Werte fällt allerdings auf, dass sogar mit der höchsten applizierten Dosis von 17,8 Gy das minimale  $T_2$  noch bei etwa 250 ms lag. Mit ansonsten gleichbleibenden Parametern bleibt bei 600 ms ein SNR von 11. SNR ist damit zwar weiterhin niedrig, für die Gel-Dosimetrie aber ausreichend. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund der Strahlentherapie, wo Dosen  $< 10 \text{ Gy}$  appliziert

---

<sup>IX</sup>  $TE^{eff} = 600 \text{ ms}$  entspricht in etwa der Größenordnung der effektiven Echozeiten des jeweils letzten Bildes der TSE-Sequenzen.

werden, wodurch der beschriebene Effekt weniger stark ausgeprägt ist. Bei der in Kapitel 4.6.2 beschriebenen Schwerionenbestrahlung, bei der T2-Werte  $< 50$  ms erreicht werden, sind die TSE-Sequenzen allerdings nicht mehr anwendbar.

Durch die Einführung des Echosharings konnten die Echozüge zwar verkürzt werden, bezüglich  $N_{\text{ima}}$  und  $N_{\text{slc}}$  sind die TSE-Sequenzen mit  $\text{TF} \geq 5$  gegenüber CPMG aber weiterhin im Nachteil. Mit  $\text{TF} = 9$  lassen sich nur 7 ( $N_{\text{EC}} = 0$ ) bzw. 9 ( $N_{\text{EC}} = 3$ ) Bilder aufnehmen, was für eine Berechnung von R2 zwar noch ausreicht, aber erhöhte Fitfehler mit sich bringt. Prinzipiell lassen sich mit größerem  $N_{\text{EC}}$  mehr Bilder aufnehmen. Mit  $\text{TF} = 5$  und  $N_{\text{EC}} = 1$  ergeben sich 14 Bilder, was vergleichbar mit CPMG ist. Bei noch höherem TF ist lediglich die Sequenz mit  $\text{TF} = 7$  und  $N_{\text{EC}} = 2$ , die 10 Bilder erzeugt, für eine ausreichend genaue R2-Berechnung geeignet, da mit den restlichen Sequenzen nur noch  $N_{\text{ima}} < 10$  Bilder geliefert werden.

Die Anzahl aufzunehmender Schichten ist für die TSE-Sequenzen mit  $5 \leq N_{\text{slc}} \leq 8$  bei  $\text{TR} = 4000$  ms sehr gering. Die größten  $N_{\text{slc}}$  ergeben sich bei festem TF mit dem höchsten  $N_{\text{EC}}$ , so dass vor dem Hintergrund von  $N_{\text{slc}}$  und auch  $N_{\text{ima}}$  zusammengefasst werden kann, dass prinzipiell das maximale  $N_{\text{EC}}$  zu wählen ist. Eine Einschränkung ergibt sich aus den *Experimenten am Gel-Dosimeter* (s.u.), in denen ein Einfluss von  $N_{\text{EC}}$  auf den Dosisfehler gefunden wurde. Insbesondere bei der Verifizierung von Bestrahlungsplänen werden je nach der Ausdehnung des Zielvolumens  $N_{\text{slc}} > 10$  Schichten benötigt. Eine Möglichkeit zur Erhöhung von  $N_{\text{slc}}$  ist die Vergrößerung von TR, was allerdings auf Kosten der Messzeit geht. So ergibt sich beispielsweise rechnerisch mit  $\text{TF} = 5$  und  $N_{\text{EC}} = 1$ , dass für  $N_{\text{slc}} = 12$  die Repetitionszeit so weit erhöht werden muss, dass anstelle der um einen Faktor 5 (im Vergleich mit CPMG) reduzierten Messzeit nur noch ein Faktor zwei übrig bleibt.

Die Auflösung von Strukturen entspricht derjenigen der CPMG-Sequenzen, ebenso traten wie bei CPMG keine Artefakte auf. Die prinzipiell zu erwartende Verschmierung der Bildpunkte aufgrund der Segmentierung des k-Raums wurde mit den verwendeten, relativ kleinen Turbo-Faktoren  $\leq 9$  nicht beobachtet. Auch das Echosharing hatte keinen Einfluss auf die Auflösung. Für das Signal-zu-Rausch-Verhältnis wurden für einen Zeitpunkt  $T_{\text{SNR}} = 100$  ms Werte ermittelt, die mit etwa 100 nahezu unabhängig von TF und  $N_{\text{EC}}$  waren und mit denen der CPMG-Sequenzen vergleichbar sind. Dies steht im Widerspruch zu den in [Bau00] geschilderten Ergebnissen, wo mit TSE ein SNR ermittelt wurde, das um einen Faktor 2,2 niedriger war als das von CPMG. Dort wurde SNR abweichend von der Definition in dieser Arbeit festgelegt durch den Quotienten aus dem mittleren Signal einer ROI zur entsprechenden Standardabweichung. In Anbetracht der Größe der Diskrepanz kann der Widerspruch zwischen [Bau00] und den Ergebnissen dieser Arbeit jedoch nicht nur auf die unterschiedlichen SNR-Definitionen zurückgeführt werden. Da die verwendete Sequenz nicht näher erläutert wird, bleibt der Grund für die Diskrepanz fraglich.

In Übereinstimmung mit der zitierten Quelle wurde eine hohe Genauigkeit der T2-Bestimmung gefunden, die mit derjenigen der CPMG-Sequenzen vergleichbar ist. Der Einfluss der Pulswinkelfehler ist bei TSE mit  $\text{TF} = 3$  in abgeschwächter Form noch zu beobachten. Für höhere Turbo-Faktoren verschwindet das Einschwingverhalten der Signale der ersten Bilder, da es durch die Zusammenfassung mehrerer Spinechos in einem Bild zu einer Signalmittelung kommt. Eine zusätzliche Verminderung des Einflusses ergibt sich durch bestimmte Kombinationen von TF und  $N_{\text{EC}}$  (z.B.  $\text{TF} = 5$  und  $N_{\text{EC}} = 1$ ), wodurch die in die zentralen Segmente der Hologramme sortierten Spinechos ausschließlich gerade oder ungerade sind.

Die R2-Profile im homogenen Bereich des Präzisionsphantoms sind aus obigen Gründen weniger anfällig auf Pulswinkelfehler. Es deutete sich eine weitaus größere Sensitivität auf die Amplituden der Phasenkodiergradienten und deren Reihenfolge an. Mit der *linearen* Sortierung treten zwischen zwei Bildern große Sprünge im k-Raum bzw. stark unterschiedliche Amplituden der aufeinander folgenden Gradienten auf, die Wirbelströme im Kryotank des Magneten erzeugen und dadurch Störungen der Messung mit sich bringen können. Die *meanderförmige* Sortierung reduziert diese Störungen. Mit der Einschränkung der maximalen Gradientenamplitude auf 70 % des technisch erlaubten Maximums lassen sich letztendlich sehr stabile R2-Profile erreichen.

Die am mit Photonen bestrahlten Gel-Dosimeter gemessenen Dosisfehler bleiben mit Ausnahme der Sequenzen mit dem maximal erlaubten  $N_{EC}$  unter 3 %. Die leicht erhöhten Dosisfehler der ausgenommenen Sequenzen ( $\Delta D < 4$  %) waren verbunden mit größeren Fehlern der R2-Bestimmung, die möglicherweise auf die bei großem  $N_{EC}$  relativ großen Sprünge im k-Raum und die unregelmäßige Sortierung zurückzuführen sind. Hervorzuheben sind die Sequenzen mit  $TF = 5$  und  $N_{EC} = 0$  mit einem Dosisfehler von 2,2 % und diejenige mit  $TF = 7$  und  $N_{EC} = 2$  mit  $\Delta D = 2,6$  %. Der geringe Dosisfehler hängt im Vergleich mit CPMG mit einem kleineren Fehler  $\Delta R2$  zusammen. Dies weist auf eine bessere Homogenität der mit TSE erzeugten Bilder hin.

Zusammenfassend liefern die TSE-Sequenzen sowohl am Präzisionsphantom als auch am Gel-Dosimeter nicht nur wegen der gegenüber CPMG stark reduzierten Messzeit sehr gute Ergebnisse. Die Berechnung von R2 ist weniger fehlerhaft, da sich die Einflüsse durch Pulswinkelfehler sowohl durch die Vereinigung mehrerer Spinechos in einem Bild als auch durch eine geeignete Kombination von TF und  $N_{EC}$  unterdrücken lassen. Die Dosisfehler liegen nicht nur für 8 Gy unter 5 %, sondern bleiben über den gesamten untersuchten Bereich zwischen 4 Gy und 12 Gy unter dieser Grenze. Ein Problem der TSE-Sequenzen sind die mit hohem TF verbundenen kleinen  $N_{slc}$  und  $N_{ima}$ . Insbesondere sind die Sequenzen mit  $TF = 9$  für den weiteren Einsatz in der Gel-Dosimetrie trotz der erheblich verkürzten Messzeit eher auszuschließen. Auch die Sequenzen mit  $TF = 3$  sind zu vernachlässigen, da mit  $TF = 5$  und 7 bessere Ergebnisse in deutlich reduzierter Messzeit gefunden werden.

### **Turbo-Gradienten-Spin-Echo**

In den TGSE-Sequenzen ist wie bei TSE der k-Raum segmentiert, verbunden mit einer gegenüber CPMG um den Grad der Segmentierung reduzierten Messzeit. Durch die zusätzliche Nutzung von Gradientenechos neben den Spinechos wird erreicht, dass die Echozüge bei TGSE zwar länger als bei CPMG, aber kürzer als bei TSE sind. Die bei TSE geschilderten Probleme ergeben sich bei TGSE daher nur in abgeschwächter Form. Die Signal-zu-Rausch-Verhältnisse sind auch in den letzten aufgenommenen Bildern noch ausreichend hoch, so dass auch bei - für die Verhältnisse der Gel-Dosimetrie - kleinen T2 ( $\approx 200$  ms) das Signal im letzten Bild im Normalfall nicht bis auf das Rausch-niveau abfallen sollte. Bei der Betrachtung der bei festem TR aufzunehmenden Schichten  $N_{slc}$  zeigt sich ein Unterschied zwischen den drei Techniken. Wie oben beschrieben sinkt  $N_{slc}$  bei TSE mit höherem Turbo-Faktor. Ein ähnliches Verhalten zeigt sich bei TGSE, allerdings nicht in dem bei TSE gefundenen Maße. Es lassen sich zwar auch mit TGSE nur 8 ( $TF = 5$ ) bzw. 6 ( $TF = 7$ ) Schichten bei  $TR = 4000$  ms aufnehmen, was den ermittelten Werten bei TSE entspricht, gleichzeitig wird aber – im Unterschied zu TSE – eine Serie aus  $N_{ima} = 14$  Bildern erzeugt, womit eine genauere R2-Bestimmung ermöglicht wird.

Die TGSE-Sequenzen wurden auch mit der Option einer räumlichen Auflösung von  $0,5 \times 0,5 \text{ mm}^2$  bei einer  $512 \times 512$ -Matrix programmiert, wodurch sich die Messzeit gegenüber einer  $256 \times 256$ -Matrix ver-

doppelt. In diesen Sequenzen sind die Phasenkodiergradienten entsprechend länger geschaltet, so dass auch die Echozüge länger werden. Letzteres ist das Hauptargument dafür, dass die hochauflösenden Sequenzen nicht mit TSE realisiert wurden.

Die Auflösung der TGSE-Sequenzen ist unabhängig vom Turbo-Faktor und mit den Ergebnissen von CPMG und TSE zu vergleichen. Ausnahme bilden die hochauflösenden Sequenzen, die auch eine deutliche Trennung der Strukturen mit 1,0 mm Ausdehnung erlauben. Abweichend von CPMG und TSE traten in den Bildern der TGSE-Sequenzen Artefakte auf, die mit steigendem Turbo-Faktor immer deutlicher wurden und auf die Nutzung der Gradientenechos zurückzuführen sind. Die Gradientenechos unterliegen dem  $T_2^*$ -Zerfall, so dass durch die Segmentierung und die Mischung aus  $T_2^*$ - und  $T_2$ -gewichteten Signalen im Bild die beobachteten Artefakte entstehen. Bei der Berechnung der R2-Karten verschwinden diese, da sie systematisch in den Bildern der Serie auftreten und dem  $T_2$ -Zerfall unterliegen. Zusätzlich traten an Gefäßwandungen vereinzelt Störungen aufgrund der Empfindlichkeit der Gradientenechos auf Suszeptibilitätssprünge auf.

Das SNR der TGSE-Sequenzen ist für  $T_{\text{SNR}} = 100$  ms mit TSE zu vergleichen und liegt bei etwa 100. Auch das SNR im jeweils letzten Bild ist mit einem minimalen Wert von 14 für  $TF = 7$  ausreichend. In den ersten Bildern einer Serie  $T_2$ -gewichteter Bilder zeigte sich wie bei CPMG ein Einschwingverhalten, hervorgerufen durch Pulswinkelfehler. Die ersten drei Bilder wurden daher bei der Berechnung von  $T_2$  bzw. der R2-Karten vernachlässigt. Die Genauigkeit der  $T_2$ -Bestimmung mit TGSE ist damit ebenfalls vergleichbar mit derjenigen von CPMG und TSE. Auch die R2-Profile, die mit den TGSE-Sequenzen im homogenen Phantom aufgenommen wurden, sind über den Bildbereich konstant.

Die Testergebnisse der TGSE-Sequenzen am bestrahlten Gel zur Bestimmung des R2(D)-Zusammenhangs und des Dosisfehlers sind zwischen denen der CPMG- und der TSE-Sequenzen einzuordnen. Mit Fehlern von 3,8 % ( $TF = 5$ ) und 4,2 % ( $TF = 7$ ) sind die TGSE-Sequenzen besser als CPMG, aber deutlich schlechter als TSE. Dies hängt zusammen mit dem größeren Fehler der R2-Bestimmung, der auf eine inhomogenere  $T_2$ -Bestimmung schließen lässt, was mit den in den *Ergebnissen am Präzisionsphantom* erwähnten Artefakten zu erklären wäre. Mit den hochauflösenden Techniken wurden Dosisfehler ermittelt, die mit 7,0 % und 8,9 % weit über der 5 %-Grenze liegen. Auch hier wurde - im Einklang mit der am Präzisionsphantom ermittelten relativ inhomogenen  $T_2$ -Bestimmung - ein erhöhter Fehler  $\Delta R_2$  festgestellt.

Die TGSE-Sequenzen liefern sowohl am Präzisionsphantom als auch am Gel-Dosimeter gute Ergebnisse. Die beobachteten Artefakte in den Einzelbildern verschwinden bei der Berechnung der R2-Karten, schlagen sich aber trotzdem in dem relativ großen Fehler  $\Delta R_2$  der R2-Bestimmung nieder und haben daher auch Einfluss auf den Dosisfehler. Die hochauflösenden Techniken sind mit den erzielten Dosisfehlern noch nicht für einen Einsatz in der Strahlentherapie geeignet, während die Sequenzen mit der Standard-Auflösung von  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  wegen der reduzierten Messzeit hierfür empfohlen werden können.

### **Auswahl einer Messsequenz für die Gel-Dosimetrie**

Die Notwendigkeit der Optimierung der in der Gel-Dosimetrie einzusetzenden Messtechnik zeigte sich in der Abhängigkeit des Dosisfehlers von den Parametern, die in die Berechnung der Dosis einfließen. Im Vergleich zum Fehler  $\Delta R_2$  der R2-Bestimmung spielen die Fehler der Steigung und des Achsenabschnitts des linearen Fits an die Funktion  $R_2(D)$  kaum eine Rolle bei der Berechnung des Dosisfehlers, zwischen  $\Delta D$  und  $\Delta R_2$  ergibt sich eine nahezu lineare Abhängigkeit.

Die TSE- und TGSE-Sequenzen sind den untersuchten CPMG-Techniken für den Einsatz in der Gel-Dosimetrie klar vorzuziehen. Der mit CPMG erreichbare Dosisfehler ist größer als derjenige von TSE und TGSE, und die Messzeit ist um mindestens einen Faktor 5 erhöht. Von den beiden ‘Turbo’-Techniken eignen sich grundsätzlich beide für die Verifikation von Bestrahlungsplänen in der Strahlentherapie.

Die Entscheidung für eine der beiden Techniken muss von Fall zu Fall getroffen werden. Grundsätzlich ist zu empfehlen, die TSE-Sequenzen in der Gel-Dosimetrie einzusetzen. Die Gründe hierfür liegen einerseits in den geringeren Dosisfehlern, andererseits ist diese Technik weniger artefaktanfällig und erzeugt homogenere Bilder. Für TGSE dagegen spricht die Möglichkeit, in gleicher Zeit mehr Schichten aufzunehmen, die optionale räumliche Hochauflösung und die wegen des Einsatzes von Gradientenechos reduzierte HF-Energie, die im Gel deponiert wird. Das bei festem TF größere  $N_{\text{ima}}$  der TGSE-Sequenzen kann bei der Entscheidung für eine der Techniken ignoriert werden.  $N_{\text{ima}}$  beeinflusst insbesondere  $\Delta R2$  und damit letztendlich den Dosisfehler. Da dieser bei TSE trotz des kleineren  $N_{\text{ima}}$  geringer ist, spielt dieser Parameter keine weitere Rolle in der Beurteilung der Techniken.

Die Problematik des geringen  $N_{\text{slc}}$  der TSE-Techniken lässt sich durch eine Vergrößerung von TR ausgleichen. Dies bedeutet letztendlich eine Verlängerung der Messzeit und damit einen Vorteil für TGSE. Der Vergleich der Dosisfehler zeigt allerdings, dass die TGSE-Sequenz mit TF = 7 nur bedingt benutzbar ist und sich daher auf TF = 5 beschränkt werden sollte. Bei TSE dagegen liefert auch TF = 7 noch Dosisfehler < 3 %, so dass letztendlich der Messzeit-‘Verlust’ durch das erhöhte TR der TSE-Sequenz durch den höheren Turbo-Faktor wieder ausgeglichen werden kann.

Insgesamt sind unter Beachtung aller oben diskutierten Punkte die TSE-Sequenzen mit TF = 7 und  $N_{\text{EC}} = 2$  sowie, falls ein Turbo-Faktor von 5 ausreicht, wegen des geringeren Dosisfehlers diejenige mit TF = 5 und  $N_{\text{EC}} = 0$  für die Gel-Dosimetrie zu empfehlen.

**Tabelle 5.1:** Bewertung (‘+’ für positiv, ‘-’ für negativ) der unterschiedlichen Sequenztypen nach den wesentlichen Kriterien (Akquisitionszeit TA, Dosisfehler  $\Delta D$ , Anzahl aufzunehmender Schichten  $N_{\text{slc}}$  und Bilder einer Zeitserie  $N_{\text{ima}}$ ). Die TSE-Sequenzen werden in zwei Gruppen der Turbo-Faktoren 3 und 5 bzw. 7 und 9 unterteilt, bei TGSE werden die Sequenzen nach der maximalen Matrixgröße (256×256 bzw. 512×512) unterschieden.

	CPMG	TSE (TF < 6)	TSE (TF > 6)	TGSE (256)	TGSE (512)
<b>TA</b>	--	+	++	+	+
<b><math>\Delta D</math></b>	O	++	++	O	--
<b><math>N_{\text{slc}}</math></b>	++	O	O	+	+
<b><math>N_{\text{ima}}</math></b>	++	+	-	++	++

## Auswerteverfahren

### Methoden zur Bestimmung von $R2(D)$

Zur Bestimmung des Zusammenhangs zwischen der Relaxationsrate  $R2$  und der applizierten Dosis stehen zwei Methoden zur Verfügung: Während bei der aufwendigeren Methode (‘M1’) das vollständige Tiefendosisprofil mit dem entsprechenden Tiefen- $R2$ -Profil verglichen wird, werden bei dem Alternativverfahren (‘M2’) lediglich die Maxima der beiden Tiefenverläufe einander zugeordnet.

*M1* ist sehr aufwendig, da für jedes Tiefen-R2-Profil das Maximum gesucht werden muss, was sich nicht immer als eindeutig herausgestellt hat. Insbesondere bei kleinen Dosen wird die Suche dadurch erschwert, dass sich das Maximum nur undeutlich herausbildet und zusätzlich die R2-Werte relativ stark streuen. Erst für höhere Dosen ist die Position des Maximums problemlos aufzufinden. Durch die große Anzahl der Datenpunkte ergeben sich geringe Fehler der Fitparameter und damit letztendlich ein geringer Dosisfehler.

*M2* ist deutlich weniger arbeitsintensiv als *M1*, liefert allerdings für die Kalibration auch nur eine sehr beschränkte Anzahl von Punkten. Die Fehler der Fitparameter sind dadurch deutlich höher als bei *M1*. Mit der reduzierten Anzahl an Datenpunkten lässt sich desweiteren nur schwer abschätzen, in welchem Dosisbereich die lineare Abhängigkeit angenommen werden kann, wovon die Fehler der Fitparameter ebenfalls stark abhängen.

Trotz des deutlichen Mehraufwands ist aufgrund der wesentlich geringeren Fehler der Fitparameter und der geringeren Anfälligkeit auf Unsicherheiten bei der Zuordnung  $R2 \leftrightarrow D$  zu empfehlen, die vollständigen Tiefenverläufe zur Bestimmung der Kalibration zu verwenden.

### **Fitmethoden**

Der mit einem mit Photonen bestrahlten Gel ermittelte Zusammenhang zwischen R2 und der Dosis stellt sich innerhalb gewisser Grenzen, die mit der Gelzusammensetzung variieren können, als linear heraus. Standardmäßig wird dieser Zusammenhang im linearen Bereich durch eine lineare Fitfunktion beschrieben. Eine alternative Beschreibung des R2(D)-Verlaufs ist mit mono- [Ram00] oder bi-exponentiellen [DeD00] Funktionen möglich. Der typische R2(D)-Verlauf mit einer reduzierten Sensitivität für niedere Dosen, dem linearen Verhalten für Dosen zwischen 3 Gy und 14 Gy und der bei hohen Dosen eintretenden Sättigung lässt sich auch durch eine sigmoide Funktion gut reproduzieren.

Der Vergleich der erreichbaren Dosisfehler der linearen und der sigmoiden Fitfunktion am Gel-Dosimeter ergab, dass mit der sigmoiden Fitfunktion der R2(D)-Verlauf zwar sehr gut über den gesamten Dosisbereich beschreibbar ist, dass die ermittelten Fehler der Fitparameter aber einen Dosisfehler  $> 40\%$  erzeugten. Dies hängt mit dem beschränkten zur Verfügung stehenden Dosisbereich zusammen. Um einen geringeren Dosisfehler zu ermöglichen, müsste die Kalibrationsbestrahlung sowohl im Niedrigdosisbereich als auch mit Dosen im hohen Sättigungsbereich durchgeführt werden. Dies wäre im Rahmen der Strahlentherapie zu aufwendig, zumal die erreichbaren Dosisfehler auch dann nicht besser als diejenigen der linearen Funktion werden. Von einem Einsatz der sigmoiden Fitfunktion ist in der Gel-Dosimetrie daher abzuraten.

Die Kalibration mit der linearen Fitfunktion liefert wesentlich geringere Fehler der Fitparameter, gilt aber nur in einem nach oben und unten beschränkten Dosis- bzw. R2-Bereich. Die Berechnung von Dosen aus R2-Werten oberhalb dieses Gültigkeitsbereiches führt zu einer Unterschätzung der Dosis, wie es bei der Schwerionenbestrahlung beobachtet wurde. Analog ergibt sich für R2-Werte unterhalb des Bereiches eine Dosisüberschätzung.

Die lineare Fitmethode ist aufgrund dieser Ergebnisse weiterhin als Standardverfahren zu empfehlen. Es ist allerdings zu beachten, dass für die Berechnung von Dosen über die Kalibrationsfunktion nur R2-Werte aus dem Bereich benutzt werden dürfen, der auch zur Bestimmung der Kalibrationsfunktion verwendet wurde.



## Anwendungen

### Verifikation einer Dosisverteilung der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT)

Zur Verifikation einer IMRT-Dosisverteilung wurde ein Gel nach einem Plan behandelt, der zur Bestrahlung einer hufeisenförmigen Metastase um die Wirbelsäule berechnet worden war. Der Vergleich der Isodosislينien in den relativen Dosiskarten aus der R2-Messung mit den entsprechenden Linien in der geplanten Verteilung zeigte eine gute Übereinstimmung. Obwohl die Dosisverteilung in relativen Dosen vorlag, war eine Kalibration notwendig, da wegen  $R2 = m \cdot D + n$  und  $n \neq 0$  zwischen R2 und der Dosis zwar Linearität, aber keine Proportionalität bestand, so dass  $D_i / D_{\max} \neq R2_i / R2_{\max}$ .

Abweichungen der gemessenen Verteilung von der geplanten waren stark abhängig von den Parametern  $D_{\max}$ ,  $R2_{\max}$  und dem Achsenabschnitt  $n$  des linearen Fits an die Daten der Kalibrationsbestrahlung.  $R2_{\max}$  wird nicht durch den maximalen R2-Wert der entsprechenden Karte definiert, sondern durch den Mittelwert einer ROI, Variationen in der Festlegung der ROI bewirken Unsicherheiten bei der Bestimmung von  $R2_{\max}$ . Schon eine Variation von  $R2_{\max}$  um 3 % verschob die Isodosislينien um 2-3 mm, ähnliche Auswirkungen hatte eine Änderung des Achsenabschnitts  $n$ . Eine genaue Bestimmung der Parameter spielt daher eine wesentliche Rolle für die Genauigkeit der Dosisverifikation.

Eine eindeutige Zuordnung der Schichten der Bestrahlungsplanung zu denen der MR-Messung ist mit Hilfe einer Halterung für den Gelbehälter zu erreichen, die im stereotaktischen System der Bestrahlungsplanung fixierbar ist. Das Gel kann dadurch beginnend mit der Bestrahlung bis hin zur Messung am MRT wie der reale Patient jede einzelne Stufe der Behandlung durchlaufen.

Die MR-Messungen nahm mit der TSE-Sequenz mit  $TF = 5$  und  $N_{EC} = 1$  eine Messzeit von  $2 \times 30:04$  Minuten in Anspruch (es wurden zwei getrennte Messungen mit jeweils 8 Schichten durchgeführt). Die Messung mit der entsprechenden Standard-CPMG-Sequenz hätte etwa  $2 \times 2,5$  Stunden benötigt. Dabei wurde sowohl die Anzahl der Akquisitionen mit 5 als auch die Repetitionszeit mit 8 s sehr großzügig gewählt, so dass die Messzeit bei vergleichbaren Ergebnissen auf unter die Hälfte reduzierbar ist. Die Gele lassen prinzipiell eine räumliche Auflösung im niedrigen  $\mu\text{m}$ -Bereich zu,  $\Delta x$  wird am MRT nur durch die Messtechnik beschränkt. Da die IMRT-Pläne mit Schichtabständen von 3-5 mm berechnet werden, sind Schichtdicken von 3 mm ausreichend für die Verifikation der Pläne.

Zusammenfassend ist die Verifikation eines IMRT-Bestrahlungsplans mit den Mitteln der Gel-Dosimetrie und den entwickelten Sequenzen in vertretbarer Zeit mit guten Ergebnissen möglich. Voraussetzung ist allerdings, dass die Parameter  $D_{\max}$ ,  $R2_{\max}$  und  $n$  mit hoher Genauigkeit bekannt sind. Während die Planung die maximale Dosis  $D_{\max}$  liefert, müssen  $R2_{\max}$  aus der jeweiligen R2-Karte und der Achsenabschnitt  $n$  aus einer separaten Kalibration bestimmt werden. Unter diesen Bedingungen erweist sich die Gel-Dosimetrie als probates Mittel für den Einsatz in der Strahlentherapie.

### Bestrahlung von BANG-Gelen mit $^{12}\text{C}^{6+}$ -Schwerionen

Die Bestrahlung von BANG-Gelen mit hoch-LET-Strahlung ( $^{12}\text{C}^{6+}$ -Ionen) hat gezeigt, dass die zu erwartenden Bragg-Peaks nur qualitativ gut nachgewiesen werden können. Quantitativ zeigten sich Abweichungen der gemessenen Dosen von den mit der Bestrahlungsplanungssoftware berechneten in der Form, dass die Ergebnisse der MR-Messungen die tatsächlich applizierten Dosen im Bragg-Peak um bis zu etwa 15 % unterschätzten. Die Kalibrationsbestrahlung wurde mit Photonen durchgeführt, welche in die Gruppe der niedrig-LET-Strahlung einzuordnen sind.

In [Ram00] werden Diskrepanzen zwischen Planung und MR-Messung auf die reduzierte Effizienz der BANG-Gele auf hoch-LET-Strahlung zurückgeführt. Die Kalibrationsbestrahlung wurde auch dort mit Photonen durchgeführt. Der damit ermittelte  $R2(D)$ -Zusammenhang wurde mit einer linearen Fit-

funktion für Dosen  $< 20$  Gy angenähert und auf die mit Schwerionen bestrahlten Gele übertragen. Dabei wurden auch solche R2-Werte in Dosen überführt, die außerhalb des linearen Bereiches liegen, womit die Dosisunterschätzungen zum Teil zu erklären sind. Mit der Verwendung einer exponentiellen Fitfunktion anstelle der in [Ram00] verwendeten linearen Methode konnte gezeigt werden, dass die Abweichungen in den Bragg-Peaks deutlich reduziert werden können. Der Vergleich der Fitfunktionen ergab, dass sich die Unterschätzung der Dosis beispielsweise für den 80 Gy-Bragg-Peak von  $> 30$  % mit dem linearen Fit auf ca. 15 % mit der exponentiellen Näherung (bei 205 MeV/u) reduziert. Die Diskrepanz der Ergebnisse der unterschiedlichen Fitmethoden kann damit begründet werden, dass für den linearen Fit lediglich der Dosisbereich  $\leq 20$  Gy verwendet wurde, so dass es - wie bei der Diskussion der einzusetzenden Fitmethoden erläutert - außerhalb des linearen Bereichs oberhalb von 20 Gy zu Dosisunterschätzungen kommt. Die Unterschätzung mit dem exponentiellen Fit dagegen spiegelt den physikalischen Effekt der reduzierten Effizienz wider. Nachteilig wirken sich die großen Fehler der Parameter des exponentiellen Fits aus, die entsprechend große Dosisfehler mit sich bringen. Der Einfluss der reduzierten Effizienz  $\varepsilon$  ist demnach nicht so drastisch, wie in [Ram00] vermutet. Die Problematik der Effizienz der Gele ließe sich durch den Einsatz derselben Strahlenart in der Kalibration und in der eigentlichen Bestrahlung vermeiden. Von einer Kalibration mit Photonen für eine Bestrahlung mit Schwerionen ist abzuraten, solange der Zusammenhang zwischen den Dosisantworten der Gele für hoch- und niedrig-LET-Strahlung nicht bekannt ist. Die Quantifizierung von  $\varepsilon$  ist jedoch aufgrund der Abhängigkeiten der Effizienz von der Art und der Energie der Teilchen sowie von der Gelzusammensetzung [Ram00] mit sehr aufwendigen Studien verbunden. Eine Schwerionen-Kalibration dagegen ließe sich ungeachtet der Effizienz direkt auf ein ebenfalls mit Schwerionen bestrahltes Gel übertragen.

In der Schwerionentherapie werden typischerweise Dosen  $< 20$  Gy appliziert, für die sich die Gele sowohl für die Schwerionen- als auch für die Photonenbestrahlung noch im linearen Bereich befinden. Mit den aus der Bestrahlungsplanung bekannten Dosen in den Bragg-Peaks und den an derselben Stelle gemessenen R2-Werten lässt sich analog zur Photonenkalibration eine Kalibration mit Schwerionen durchführen. Mit einer solchen Schwerionenkalibration ergab sich für eine Dosis von 10 Gy ein relativer Dosisfehler, der mit 9,0 % für 135 MeV/u und 8,3 % für 205 MeV/u wegen der geringeren Steigung der Kalibrationsgeraden zwar über dem der Photonenbestrahlung (8,0 %) liegt, mit optimierten Sequenzen und Messparametern aber zu verbessern ist. Der größere Fehler der 135 MeV/u-Bestrahlung ist mit der Effizienz zu erklären, welche mit fallender Teilchenenergie ebenfalls sinkt. Es lässt sich daher zusammenfassen, dass unter den hier geschilderten Voraussetzungen die Gel-Dosimetrie auch für die Verifikation von Bestrahlungsplänen mit hoch-LET-Strahlung geeignet ist.

### **Bestrahlung bordotierter Gele mit Neutronen**

Die Bestrahlung der bordotierten Gele hat nicht die erwarteten Ergebnisse gebracht. Es wurde lediglich festgestellt, dass sowohl mit dotierten als auch mit reinen Polyacrylamidgelen eine Detektion von Neutronen möglich ist. Die zur reinen Neutronendosis hinzukommende Dosis im bordotierten Gel, die aufgrund der Einfangreaktion  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  (*BNC-Reaktion*) erwartet wurde, konnte visuell beobachtet werden. Die R2-Daten der MR-Messung, die nach der Bestrahlung zunächst ebenfalls eine Unterscheidung des dotierten und des undotierten Gels ermöglichten, mussten aufgrund des Einflusses der Konzentration des Borsäureanhydrids ( $\text{B}_2\text{O}_3$ ) auf R2 korrigiert werden. Nach der Korrektur konnte kein signifikanter zusätzlicher Effekt durch die BNC-Reaktion mehr quantifiziert werden. Dies steht im Widerspruch zu [Far00], wo eine zusätzliche BNC-Dosis in Abhängigkeit von der Borkonzentration festgestellt wurde.

Es stellte sich heraus, dass das korrigierte  $R_2$  des hoch dotierten Gels bei Bestrahlung gegenüber dem undotierten Gel sogar fällt. Dies ließe die Schlussfolgerung zu, dass das Borsäureanhydrid oder das bei der BNC-Reaktion entstehende  ${}^7\text{Li}$  die Polymerisationsreaktion hemmt, oder dass die hochenergetischen, kurzreichweitigen  $\alpha$ -Teilchen das Gel lokal sehr schnell in die Sättigung treiben. Dagegen spricht die visuelle Beobachtung, dass die dotierten Gele stärker polymerisiert waren als die undotierten. Dies weist auf ein Problem bei der Messung der  $R_2$ -Werte hin. Um den Einfluss der Reaktionsprodukte der BNC-Reaktion auf  $R_2$  zu klären, sind jedoch weitere systematische Untersuchungen nötig. Ebenso muss die Berechnung der Korrekturfaktoren noch einmal durchdacht werden: Mit der Bestrahlung wird  $\text{B}_2\text{O}_3$  vernichtet, so dass die Konzentration abnimmt und dementsprechend für jede Dosis ein anderer Korrekturfaktor verwendet werden müsste.

Der Widerspruch zu [Far00] ist insofern zu relativieren, als dass dort keinerlei Angaben zum Einfluss der verwendeten Borsäure auf  $R_2$  gemacht werden. Ein Ansatz zur Erklärung der Beobachtungen, der auch den potentiellen Widerspruch zu [Far00] klären würde, liegt in der erhöhten Suszeptibilität des Borsäureanhydrids gegenüber der in [Far00] verwendeten Borsäure.

Die Detektion von Neutronen ist mit den Polymergelen möglich, die zusätzliche Dosis durch die BNC-Reaktion konnte jedoch aufgrund der notwendigen Korrektur nicht nachgewiesen werden. Um dies zu erklären, sind weitere Untersuchungen nötig, mit denen zunächst geklärt wird, ob der beobachtete Effekt lediglich auf die erhöhte Suszeptibilität des Borsäureanhydrids zurückzuführen ist. Zusätzlich müssen die Korrekturfaktoren sowie die Prozesse der BNC-Reaktion im Gel näher untersucht werden.

## ***Fazit***

Behandlungen von Krebserkrankungen mit den Mitteln der Strahlentherapie erfolgen heutzutage fast ausschließlich mit Photonen, alternative Therapieansätze wie die Schwerionenbestrahlung oder die Bor-Neutronen-Einfang-Therapie sind noch experimenteller Natur. Das Hauptaugenmerk der oben geschilderten Anwendungen lag daher auf der Verifikation des Bestrahlungsplans der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie, welche mit den entwickelten Sequenzen erfolgreich durchgeführt werden konnte. Die gegenüber der Standard-Messtechnik um Faktoren  $\geq 5$  reduzierten Messzeiten lassen eine genaue Auswertung des bestrahlten Gels in deutlich unter einer Stunde zu, so dass - auch vor dem Hintergrund der verbesserten Genauigkeit der Dosisverifikation - ein Entwicklungsstand erreicht ist, zu dem die MR-Gel-Dosimetrie als Alternative oder Ergänzung zu den konventionellen Dosimetrieverfahren in der Strahlentherapie angesehen werden kann. Die Ergebnisse der Schwerionen- und Neutronenbestrahlung zeigen, dass die Gel-Dosimetrie prinzipiell auch für diese Anwendungen geeignet ist, aber noch weitere Untersuchungen vonnöten sind.



# Kapitel 6 Zusammenfassung und Ausblick

In der modernen Strahlentherapie werden komplexe Dosisverteilungen erzeugt, deren Verifikation ein wichtiger Bestandteil der Qualitätskontrolle ist. Die Dosimetrie mit Polymergelen erlaubt eine dreidimensionale, isotrope Detektion der applizierten Felder. Die Messgröße für die Dosis in der Polymergel-Dosimetrie ist die Spin-Spin-Relaxationsrate  $R_2$ , die mit Hilfe der Methoden der Magnetresonanztomographie (MRT) gemessen werden kann. In dieser Arbeit sollten geeignete Messtechniken zur präzisen Bestimmung von  $R_2$  weiterentwickelt und optimiert werden. Zusätzlich wurde der bestehende Laborarbeitsplatz zur Herstellung von Polymergelen mit dem Ziel ausgebaut, die Gele reproduzierbar und mit minimalem Aufwand mischen zu können. Letzteres wurde im Wesentlichen durch die Integration einer gasdichten Handschuhbox und durch eine Veränderung der Mischprozedur erreicht. Die Sauerstoffkonzentration im Gel unmittelbar vor dem Verschließen des Endgefäßes lag wiederholt unter  $0,1 \text{ mg/l}$ , für die Herstellung von etwa  $2 \text{ l}$  Gel werden ca. 6 Stunden benötigt.

Die Richtlinien der Entwicklung potentieller Messtechniken zur  $R_2$ -Bestimmung orientierten sich an den Anforderungen der Strahlentherapie - eine räumliche Auflösung von  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  und ein Dosisfehler  $< 5 \%$  - sowie an der Notwendigkeit der genauen Bestimmung der Spin-Spin-Relaxationsrate  $R_2$ . Die bisherige Standardtechnik der Gel-Dosimetrie ist eine Carr-Purcell-Meiboom-Gill-Sequenz (CPMG), die zwar gute Ergebnisse liefert, hierfür aber sehr lange Messzeiten benötigt. Es wurden daher mehrere modifizierte Turbo-Spin-Echo- (TSE) und Turbo-Gradienten-Spin-Echo-Techniken (TGSE) implementiert, die über eine Segmentierung des  $k$ -Raums eine Zeitersparnis um bis zu einen Faktor  $TF = 9$  (TSE) bzw.  $TF = 7$  (TGSE) erreichen.

Um die grundsätzliche Eignung der unterschiedlichen Sequenzen und Kombinationen von Parametern zu validieren, wurden die Sequenzen zunächst am Präzisionsphantom und danach am bestrahlten Gel-Dosimeter getestet. Die Messungen ergaben, dass die TSE-Sequenz mit  $TF = 7$  und dem 'Echo-sharing'-Verfahren mit zwei kopierten Segmenten ( $N_{EC} = 2$ ) die besten Ergebnisse der Turbo-Spin-Echo-Techniken liefert. Bei TGSE ist die Sequenz mit  $TF = 5$  hervorzuheben. Die Experimente am Phantom zeigen, dass die Sequenzen bezüglich Genauigkeit und Homogenität der  $R_2$ -Bestimmung sowie bzgl. des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR) vergleichbar sind: Bei einer räumlichen Auflö-

sung von  $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$  wurde mit CPMG ein SNR von 110 gemessen. SNR von TSE (102) und von TGSE (100) liegen in derselben Größenordnung. Mit einer hochauflösenden TGSE-Sequenz ergab sich bei einer Pixelgröße von  $0,5 \times 0,5 \times 5 \text{ mm}^3$  ein SNR von 37. Der wesentliche Unterschied zwischen den drei Verfahren besteht in den Messzeiten: Während mit CPMG die Messung am Gel-Dosimeter 38:01 Minuten in Anspruch nahm, dauerte die TSE-Messung unter gleichen Bedingungen nur 5:29 Minuten. Mit TGSE wurde eine Akquisitionszeit von 7:41 Minuten benötigt, die hochauflösenden Messungen erforderten mit 15:24 Minuten etwa die doppelte Messzeit. Die dabei ermittelten relativen Dosisfehler für eine Dosis von 8 Gy liegen für CPMG bei 4,0 %, für TSE bei 2,6 % und für TGSE bei 3,8 %. Die Techniken erfüllen demnach sämtlich die Anforderungen der Strahlentherapie. Ein weiteres Kriterium ist die Anzahl der Schichten, die bei einer festen Repetitionszeit TR aufzunehmen sind. Bei TR = 4 s liefert CPMG 16 Schichten, TSE und TGSE erzeugen wegen der langen Echozüge nur 6 bzw. 8 Schichten. Die Länge des Echozuges beeinflusst desweiteren die Anzahl der Spin- bzw. Gradientenechos und damit die Anzahl der Datenpunkte, die für die R2-Berechnung zur Verfügung stehen. Mit CPMG werden 16 Punkte verwendet, mit den ‘Turbo’-Techniken reduziert sich die Anzahl auf 10 (TSE) bzw. 14 (TGSE).

Neben den methodischen Untersuchungen zur Sequenzentwicklung wurden die Sequenzen auch zur Verifikation von Dosisverteilungen experimenteller Therapieverfahren eingesetzt. Die typischen Bragg-Peaks, die in der Schwerionentherapie am Ende der Teilchenbahn auftreten, konnten mit den Mitteln der MR-Polymergel-Dosimetrie identifiziert werden. Aufgrund von Sättigungseffekten, die eine reduzierte Effizienz der Gele für hoch-LET-Strahlung verursachen, wurden die Dosen im Bragg-Peak jedoch um bis zu 15 % unterschätzt. In einer weiteren Studie zur Schwerionenbestrahlung wurden die relativen Dosisfehler  $\Delta D$  verglichen, die mit der Standard-Photonenkalibration ( $\Delta D = 8,0 \%$ ) sowie mit Kalibrationen mit hoch-LET-Strahlung ( $\Delta D = 8,3 \%$  für 205 MeV/u- und 9,0 % für 135 MeV/u- $^{12}\text{C}^{6+}$  Ionen) zu erreichen sind. Dazu wurden die Dosen in den Bragg-Peaks den an derselben Stelle gemessenen R2-Werten zugeordnet. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Kalibrationsbestrahlung für eine hoch-LET-Behandlung ebenfalls mit hoch-LET-Strahlung durchgeführt werden sollte. In Experimenten zur ebenfalls experimentellen Bor-Neutronen-Einfang-Therapie wurden Standard-Gele und bordotierte Gele mit Neutronen bestrahlt. Ein R2-Zuwachs, der aufgrund der Neutronen-Einfang-Reaktion  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  des Bors im dotierten Gel erwartet wurde, konnte nach einer notwendigen Normierung nicht gemessen werden.

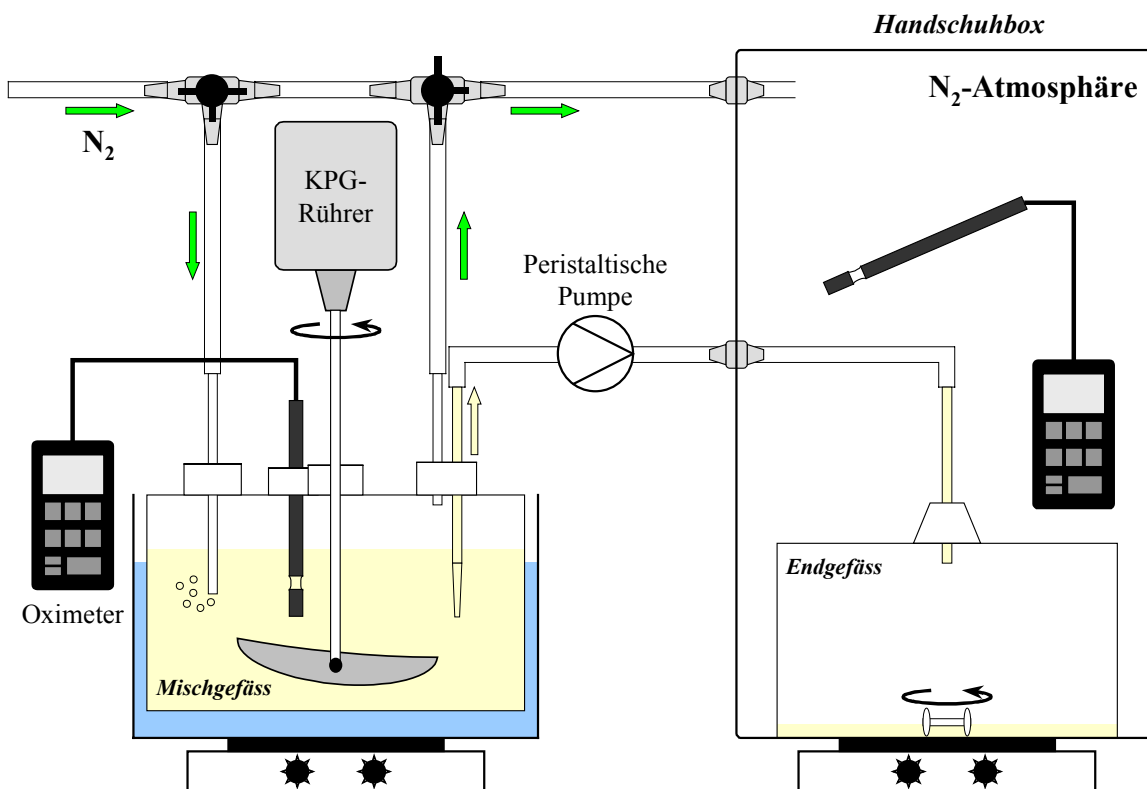
Beim Einsatz der MR-Gel-Dosimetrie in einem modernen Photonen-Therapieverfahren konnte dagegen eine Dosisverteilung der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie in sehr guter Übereinstimmung mit dem Plan verifiziert werden.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass mit den hier vorgestellten TSE- und TGSE-Methoden gegenüber der Standardtechnik der MR-Polymergel-Dosimetrie (CPMG) sowohl eine Verbesserung der Genauigkeit der Dosisverifikation als auch eine wesentliche Reduzierung der Messzeit erreicht werden kann. Die Versuche mit den experimentellen Therapieverfahren zeigen allerdings, dass noch viele Fragen bezüglich der Prozesse im Gel bei unterschiedlichen Strahlenarten offen sind, die einer weiteren Klärung bedürfen. Für die Photonen-Therapie, welche die etablierte Standardtherapie in der Onkologie darstellt, konnten die Vorteile der Gel-Dosimetrie (hohe räumliche Auflösung und ausreichende Genauigkeit bei gleichzeitig akzeptabler Messzeit) aufgezeigt werden. Die MR-Polymergel-Dosimetrie kann als Ergänzung oder Alternative zu den konventionellen Dosimetriemethoden einen wesentlichen Beitrag zur Qualitätskontrolle und Verbesserung der Strahlentherapie leisten.

## Anhang A Herstellung von Polyacrylamidgelen

### Standard-PAG-Mischung

Der Laborplatz zur Herstellung der Polyacrylamidgele ist schematisch in Abbildung A.1 dargestellt. Da das Entfernen des Sauerstoffs aus der Handschuhbox wegen des Volumens von ca. 220 l den aufwendigsten Anteil am Mischprozess einnimmt, sollte die Prozedur damit begonnen werden, alle benötigten Werkzeuge und Gefäße in der Box unterzubringen. Sobald die Box geschlossen ist, kann sie mit Stickstoff geflutet werden.



**Abbildung A.1:** Systematische Darstellung des Laborplatzes.

Das Fassungsvermögen des Mischgefäßes von 2400 ml wird maximal ausgenutzt, wenn eine Mischung, bestehend aus 2100 ml Bidest (88 Gew.%), 143,2 g Gelatine (6 Gew.%) und jeweils 71,6 g (3 Gew.%) Acrylamid bzw. N,N'-Methylen-Bis-Acrylsäureamid, angefertigt wird. Vom abzufüllenden Bidest werden bei Raumtemperatur etwa 1700 ml in das vierhalsige Mischgefäß gefüllt. Dieses steht dabei im noch kalten Wasserbad, während als einziges Werkzeug der KPG-Rührer in den mittleren Zugang des Gefäßes eingebracht ist.

Unter stetigem Rühren wird die Gelatine vollständig hinzugegeben. Dabei ist darauf zu achten, dass sich keine Gelatineklumpen bilden, da sich diese auch beim späteren Erhitzen möglicherweise nicht mehr lösen. Um sicherzustellen, dass die Gelatine ihre stabilisierenden Eigenschaften entfaltet, muss sie zunächst im kalten Wasser aufquellen, bevor die Lösung erhitzt werden darf. Sobald keine Gela-

tineklumpen mehr vorhanden sind, wird hierzu das Rühren unterbrochen. Typischerweise reicht es aus, etwa 10 Minuten nachdem das gesamte Gelatinepulver im Wasser gelöst ist, mit dem Erwärmen des Wasserbades zu beginnen. Wenn die Gelatine beginnt, am Gefäßrand flüssig zu werden, kann auch mit dem Rühren wieder begonnen werden. Sobald die Gelatinelösung bei einer Temperatur von etwa 30-35°C flüssig und gelblich-klar geworden ist, werden die Monomere hinzugegeben. Diese wurden in Bechergläsern abgewogen, in denen möglicherweise Reste zurückbleiben, welche mit dem zurückbehaltenen Bidest ebenfalls in das Mischgefäß gespült werden können. Da von diesem Zeitpunkt an von Außen kein Zugriff mehr nötig ist, werden die drei übrigen Zugänge zum Mischgefäß mit einem Sauerstoff- und Temperaturmessgerät (Oximeter 330, WTW, Weilheim), einer Stickstoffzufuhr sowie einer Kombination aus dem mit der Handschuhbox verbundenen Pumpschlauch (SI-Masterflex, 4,8×8,0 mm<sup>2</sup>, Reichelt Chemietechnik, Heidelberg) mit einer Stickstoffableitung über 'Quickfits' verschlossen.



**Abbildung A.2:** Der Laborplatz im C-Labor in seiner Konfiguration zur Mischung von gel\_200302. Links abgebildet ist das Mischgefäß sowie die Pumpe mit Steuerung (links vom Gefäß) und die Steuerung des KPG-Rührers. Das rechte Bild zeigt die Handschuhbox mit dem Endgefäß.

Nach dem Befüllen und Verschließen des Mischgefäßes ist kein weiterer Eingriff in das System mehr nötig, und es beginnt die Phase des Austreibens des Sauerstoffs. Lediglich die Temperatur des Wasserbades muss etwa alle 15-30 Minuten überprüft und möglicherweise gelegentlich korrigiert werden, um sicherzustellen, dass im Gel ein Temperaturbereich von 45-50°C gehalten wird. Unterhalb dieses Bereiches lösen sich die Monomere unter Umständen nicht vollständig, während eine zu hohe Temperatur sowohl thermische Polymerisationen auslösen als auch ein Aufbrechen der Gelatinematrix bewirken kann. Bis ein  $c_{ox}$  von etwa 0,10 mg/l erreicht ist, wird über ein Glasrohr Stickstoff der Reinheit 5.0 in das Gel geleitet, welches weiterhin ununterbrochen gerührt wird.



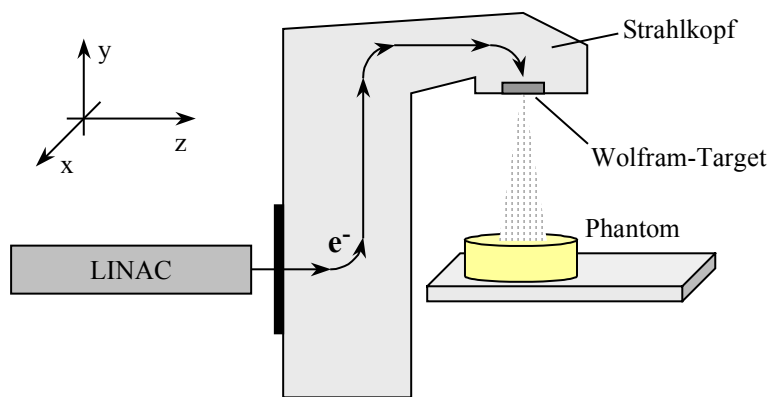
Sobald die Sauerstoffkonzentration im Gel auf 0,10 mg/ℓ und in der Box auf unter 0,03 mg/ℓ gesunken ist, könnte das Gel in das Endgefäß gepumpt werden. Da immer wieder beobachtet wurde, dass die Sauerstoffkonzentration  $c_{\text{ox}}$  im Gel nach dem Abfüllen in das Endgefäß stark anstieg, wurde dazu übergegangen, zunächst ca. 50-100 mℓ Gel in ein Abfallgefäß innerhalb der Box zu pumpen (peristaltische Pumpe, Cole-Parmer Instrument Co., Chicago, Illinois), um Schläuche und Schlauchverbindungen von Verunreinigungen zu befreien. Danach wird mehrmals eine geringe Menge des Gels in das Endgefäß und wieder zurück gepumpt. Das Gel wird erst dann endgültig in das Endgefäß befördert, wenn nach einem solchen Pumpvorgang der Anstieg von  $c_{\text{ox}}$  im Mischgefäß unter 0,05 mg/ℓ bleibt. Dieses Verfahren führte zu einer Verbesserung, jedoch blieb  $c_{\text{ox}}$  mit Werten von etwa 0,20 mg/ℓ trotz dieser Maßnahme weiterhin über dem  $c_{\text{ox}}$  im Mischgefäß unmittelbar vor dem Abfüllen. Aus diesem Grund muss auch in der Box nachträglich unter Stickstoffatmosphäre im offenen Endgefäß mit Hilfe eines Magnetrührstabes der Sauerstoff ausgetrieben werden. Der benötigte Magnetrührer muss dafür unter der Box positioniert werden, da in der Box keine Stromversorgung verfügbar ist. Wegen der geringen Stärke des Kunststoffbodens der Handschuhbox (ca. 3-4 mm) ist die Reichweite des Magnetrührers für diesen Zweck ausreichend. Da das Gel in der Handschuhbox nicht mehr geheizt werden kann, muss während dieses nachträglichen Rührens die Geltemperatur ständig beobachtet werden. Spätestens bei etwa 27°C sollte der Magnetrührer aus dem Gel entfernt werden, da bei ca. 25°C die Verfestigung beginnt. Um zu verhindern, dass während des Abkühlens weiterer Sauerstoff in das Gel diffundiert, wurde das Gel über Nacht in der stickstoffgefüllten Box belassen. Falls es am nächsten Morgen noch nicht vollständig verfestigt war, wurde es vor der Bestrahlung noch für einige Stunden im Kühlraum bei 5°C gelagert. Ist die Bestrahlung erst zwei oder mehr Tage nach dem Mischen eingeplant, so kann das fertig abgefüllte Gel lichtgeschützt in der Handschuhbox belassen werden.

### Bordotierte Gele

Neben den Standard-PAG-Gelen wurden bordotierte Gele hergestellt [Sob01]. Da der relative Boranteil in Größenordnungen von  $10^{-4}$  bis  $10^{-6}$  deutlich geringer war, als der Anteil der Chemikalien aus der PAG-Rezeptur, konnte für die dotierten Gele die oben beschriebene PAG-Zusammensetzung unverändert übernommen werden. Die Mischprozedur ist nah an das Vorgehen bei der Standard-PAG-Mischung angelehnt, erst beim Abfüllen des Gels in die Endgefäße treten leichte Modifikationen auf: Abweichend von der Mischprozedur der Standard-PAG-Gele ist zur Herstellung der mit Bor bzw. Borsäureanhydrid ( $\text{B}_2\text{O}_3$ ) dotierten Gele zusätzlich zu dem einzelnen Endgefäß in der Handschuhbox ein zweites, äquivalentes Gefäß in den Aufbau integriert, in dem die für eine bestimmte Borkonzentration im Gel erforderliche Menge  $\text{B}_2\text{O}_3$  gelagert wird. Das genaue Vorgehen zur Berechnung der für eine bestimmte zusätzliche Dosis durch die  $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ -Reaktion benötigten Menge an Bor sowie die ausführliche Beschreibung des Mischvorgangs ist in [Sob01] nachzulesen. Zum Zeitpunkt der Überführung des sauerstoffarmen Gels in das Endgefäß in der Box weicht die Prozedur leicht vom Standardvorgehen ab. In beide in der Handschuhbox untergebrachten Gefäße wird jeweils 1ℓ des Gels gepumpt. Beide Gefäße sind mit Magnetrührstäben ausgestattet, wobei im mit  $\text{B}_2\text{O}_3$  ausgestatteten Gefäß der Rührer primär dazu dient, die pulverförmige Borsäure im Gel aufzulösen. Zusätzlich hat das Rühren in beiden Gefäßen den Zweck, restlichen Sauerstoff weitestgehend aus dem Gel zu entfernen. Unter der Voraussetzung, dass das  $\text{B}_2\text{O}_3$  vollständig gelöst ist, wird das Rühren spätestens beim Erreichen einer Geltemperatur von 27°C oder bei ausreichend reduziertem  $c_{\text{ox}}$  beendet. Nach dem Entfernen der Magnetrührer aus den Gelen werden diese verschlossen und im Kühlraum gelagert.

## Anhang B Siemens PRIMUS Linearbeschleuniger

Der PRIMUS Linearbeschleuniger (LINAC) liefert Bremsstrahlungs-Photonen mit Energien von 6 MV oder 15 MV: Elektronen aus einer Elektronenkanone werden axial in ein Beschleunigungsrohr geschossen, wo sie durch ein elektrisches Hochfrequenzfeld mit Frequenzen von etwa 3 GHz und Feldstärken in der Größenordnung von  $10^7$  V/m beschleunigt werden. Nach der Beschleunigung wird der Strahl durch senkrecht zum Strahl orientierte Magnetfelder umgelenkt, wodurch die Bandbreite der Elektronenenergien reduziert wird. Der Elektronenstrahl wird dann auf ein Wolfram-Target gelenkt, wo die Photonen in Form von Bremsstrahlung erzeugt werden. Die Energie der Photonen hängt ab von der Beschleunigungsspannung (in [V]) der Elektronen, weswegen in der medizinischen Physik die Einheit 'MV' (Megavolt) anstelle von 'MeV' gebräuchlich ist.



**Abbildung B.1:** Skizzierung der Bestrahlungsanlage. Der Elektronenstrahl aus dem LINAC wird durch Magnetfelder mehrfach umgelenkt und trifft auf ein Wolframtarget, in dem durch Bremsstrahlung der Photonenstrahl erzeugt wird. Der Strahlkopf mit Target kann um die z-Richtung rotiert werden, so dass das Zielobjekt aus beliebiger Richtung bestrahlt werden kann. Für die Bestrahlung der Gele wurde der Strahlkopf nicht wie hier skizziert in der 0°-Position belassen, sondern um 90° gedreht.

Der gesamte Strahlkopf kann durch Rotation um die z-Richtung (Abb. B.1) in eine beliebige Position in der x-y-Ebene gefahren werden, so dass das Zielobjekt aus jeder beliebigen Richtung bestrahlt werden kann. Da das zylinderförmige Gelphantom - abweichend von Abbildung B.1 - auf der Seite liegend positioniert wurde, wurde der Strahlkopf in eine 90°-Position gefahren.

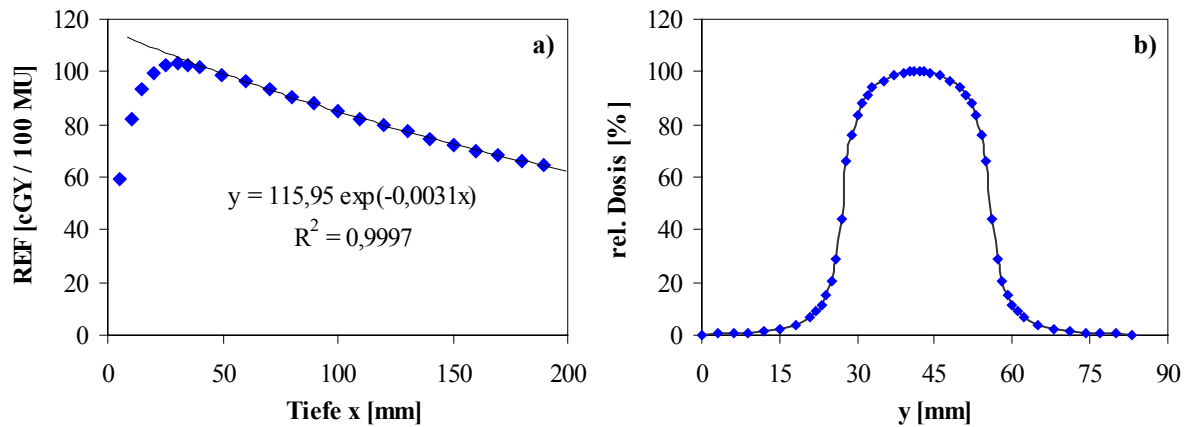
### Referenzmessung

Die Bestimmung der Tiefendosisprofile, mit denen die im Gel gemessenen Tiefen-R2-Profile verglichen werden, erfolgte mit einer Ionisationskammer in einem Wassertank mit einem Abstand der Gantry vom der Tankoberfläche ('source-to-surface-distance', SSD) von 100 cm. Das Dosismaximum des Profils tritt in einer Tiefe von 25 mm auf. Auf den ersten 40 mm des Strahlprofils wurden 8 Datenpunkte im Abstand von 5 mm aufgenommen, tiefer liegende Punkte haben einen Abstand von 10 mm. Die Referenzdaten REF(x) liegen als relative Dosen in Einheiten von cGy / 100 MU (mit 'Monitor-

Units' MU) vor, so dass für jede beliebige Wahl von MU die Dosis D in einer Tiefe x nach folgender Gleichung berechnet werden kann:

$$D(x) = \frac{100 \cdot \text{MU} \cdot \text{REF}(x)}{(\text{SSD} + x)^2} \quad (\text{B.1})$$

Mit der Division durch  $(\text{SSD} + x)^2$  wird berücksichtigt, dass die Strahlungsleistung mit dem Quadrat des Abstandes von der Quelle abnimmt. Abbildung B.2 a) zeigt die Referenzdaten und einen exponentiellen Fit, für den Datenpunkte genutzt wurden, die mehr als 10 mm hinter dem Maximum liegen. In Diagramm b) derselben Abbildung ist das Profil des Strahlquerschnitts in relativen Dosen abgebildet, das bei einer Bestrahlung mit einem runden Kollimator mit 15 mm Bohrung gemessen wurde. In einem Abstand von 3 mm vom Maximum fällt die Dosis auf 99,4 %, nach 5 mm sind noch 96,3 % der maximalen Dosis messbar. Um auszuschließen, dass der Dosisabfall zum Rand hin die Messung stört, sollten die Schichten der MR-Messungen daher nicht dicker als 5 mm dimensioniert werden.



**Abbildung B.2:** a) Referenzdaten zur Berechnung von Tiefendosisprofilen für beliebige Monitor-Units, basierend auf einer Ionisationskammermessung im Wasserphantom. Ab einer Tiefe von 10 mm hinter dem Maximum kann angenommen werden, dass der Zerfall einem exponentiellen Gesetz folgt. b) Profil eines Strahlquerschnitts in relativen Dosen, ebenfalls gemessen mit einer Ionisationskammer im Wasserphantom. Die Dosen wurden über einen Kollimator mit runder Bohrung (15 mm Durchmesser) appliziert. Über eine Breite von 8 mm bleibt die Dosis demnach über 98,5 %.

## Anhang C Technische Daten des Magnetom VISION MR-Tomographen

### *Hersteller:*

- Siemens AG, Medizinische Technik, Erlangen

### *Magnet:*

- Nominelle Feldstärke: 1,4938 T, aktiv abgeschirmt
- Homogenität: 5 ppm für eine Kugel mit 50 cm Durchmesser
- Feldstabilität: < 0,1 ppm pro Stunde
- Kryo-System: flüssiges Helium (4,2 K) in geschlossenem Kreislauf
- Gewicht: 5,58 Tonnen
- Bohrung: Länge 229 cm, Durchmesser 100 cm
- Effektiver Durchmesser 55 cm (Verringerung des Durchmessers aufgrund von Shim-Einschub, Gradientensystem und Körperresonator)
- Shim-System: passiv (Metallplatten) und aktiv (12 einzeln ansteuerbare Shimkanäle)

### *Gradientensystem:*

- Gradientenspulen in x-, y- und z- Richtung
- Schaltzeit: 25  $\mu$ s pro mT/m
- Maximale Gradientenfeldstärke: 25 mT/m  $\pm$  2 %
- Auflösung: 16 bit
- Spulentyp: AS (*active shielded*) Spule
- Linearität: RMS Definition innerhalb 45 cm-Kugel, 1 % für x, y; 0,7 % für z

### *EPI-Gradientenbooster:*

- Minimale Gradientenanstiegszeit: 260  $\mu$ s auf 25 mT/m für sinusförmige Rampen

### *Hochfrequenzsystem:*

- Frequenz 63,6 MHz
- *Sender:*
  - Auflösung: 12 bit (2 $\times$ )
  - Spitzenleistung (nominell): 15 kW
  - Tastverhältnis: Gating < 30 %; HF 4 % bei max. Leistung
- *Empfänger:*
  - Verstärkung: 25-110 dB
  - Rauschzahl: < 0,7 dB
  - Dynamik: > 90 dB

### *Datenaufnahmesystem:*

- Auflösung: 16 bit (2 $\times$ )
- Taktrate: 1  $\mu$ s

*Bildrechner:*

- Parallel processing, 8 RISC-Prozessoren, 64 bit, superscalar (Grundausbau MRC)
- Speicher (RAM): 288 MB
- Bildrekonstruktion: < 0,1 s (für 128×128-Matrix)

*Steuerrechner:*

- SUN SPARC Technologie
- 32 Bit Architektur, multiprozessorfähig
- Speicher (RAM) 64 MB

*Systemsteuerung:*

- Multiprozessorsystem 32 bit
- Speicher (RAM) 8 MB

*Sonderspulen:*

- Zirkular polarisierte Sende- und Empfangsspule
- Abbildungsbereich 260 mm × 260 mm × 280 mm (x × y × z)

## Anhang D Abkürzungen

*(in alphabetischer Reihenfolge mit den gebräuchlichsten Einheiten)*

$\varepsilon$	Effizienz
$\Delta D$	Dosisfehler [Gy], z.T. relativer Dosisfehler [%]
$\Delta R2$	Fehler der Bestimmung der Spin-Spin-Relaxationsrate [1/s] bzw. R2-Zuwachs (Kap. 4.6.3)
$\Delta T_{180}$	zeitlicher Abstand zwischen zwei aufeinander folgenden 180°-Pulsen [ms]
$c_{\text{Bor}}$	Borkonzentration [ppm]
CPMG	Carr-Purcell-Meiboom-Gill
D	Dosis [Gy]
FoV	Field-of-View [mm]
GE	Gradientenecho
m	Geradensteigung (linearer Fit)
M1	Methode 1 (Kalibrationsmethode mit vollständigen Tiefendosisprofilen)
M2	Methode 2 (Kalibrationsmethode mit den Maxima der Tiefendosis- bzw. Tiefen-R2-Verläufe)
n	Achsenabschnitt (linearer Fit)
$N_{180}$	Anzahl der 180°-Pulse nach einem Anregungspuls
$N_{\text{acq}}$	Anzahl der Akquisitionen bzw. Mittelungen
$N_{\text{EC}}$	Anzahl der Segmente, die bei Turbo-Spin-Echo-Sequenzen mit Echosharing in das folgende Bild kopiert werden
$N_{\text{ima}}$	Anzahl der pro Schicht erzeugten Bilder mit unterschiedlicher T2-Wichtung, d.h. Anzahl der Bilder einer Zeitserie
$N_{\text{lin}}$	Anzahl der Zeilen bzw. der Phasenkodierschritte eines Bildes
$N_{\text{par}}$	Partitions- bzw. Schichtanzahl bei 3D-Sequenzen
$N_{\text{slc}}$	Anzahl der bei fester Repetitionszeit aufnehmbaren Schichten
R2	Spin-Spin-Relaxationsrate, $= 1/T2$ [1/s]
SE	Spinecho
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
T2	Spin-Spin-Relaxationszeit, $= 1/R2$ [ms]
TA	Akquisitionszeit bzw. Messzeit [min]
TE	Echozeit [ms]
$TE^{\text{eff}}$	effektive Echozeit, definiert durch die Echozeit desjenigen Spinechos, das in das zentrale Segment des Hologramms sortiert wird [ms]
$T_{\text{EZ}}$	Zeitliche Länge des Echozuges [ms]
TF	Turbo-Faktor, entspricht der Anzahl der Segmente eines Hologramms bei TSE und TGSE
$T_{\text{grad}}$	Gradientenschaltzeit [ $\mu\text{s}$ ]
TGSE	Turbo-Gradienten-Spin-Echo
$T_{\text{HF}}$	Länge des HF-Pulses [ $\mu\text{s}$ ]

$T_{ph}$	Schaltzeit des Phasenkodiergradienten [ $\mu s$ ]
TR	Repetitionszeit (zeitl. Abstand zwischen zwei Anregungspulsen) [ms]
$T_{RO}$	Auslesezeit [ $\mu s$ ]
TSE	Turbo-Spin-Echo
$T_{SNR}$	Zeitpunkt zur Bestimmung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses [ms]

## Anhang E Dosisfehler des sigmoiden Fits

$$R2(D) = \frac{R2_0 \cdot S}{R2_0 + (S - R2_0) \cdot \exp(-S \cdot k \cdot D)} \Rightarrow D(R2) = -\frac{1}{S \cdot k} \cdot \ln\left(\frac{R2_0 \cdot (S - R2)}{R2 \cdot (S - R2_0)}\right) \quad (E.1)$$

$$\Delta D = \sqrt{\left(\frac{\partial D}{\partial R2_0} \cdot \Delta R2_0\right)^2 + \left(\frac{\partial D}{\partial S} \cdot \Delta S\right)^2 + \left(\frac{\partial D}{\partial k} \cdot \Delta k\right)^2} \quad (E.2)$$

$$\frac{\partial D}{\partial R2_0} = -\frac{1}{k} \cdot \frac{1}{R2_0 \cdot (S - R2_0)} \quad (E.3)$$

$$\frac{\partial D}{\partial S} = \frac{1}{S \cdot k} \cdot \left[ \frac{1}{S} \cdot \ln\left(\frac{R2_0 \cdot (S - R2)}{R2 \cdot (S - R2_0)}\right) + \frac{R2_0(R2_0 - R2)}{S - R2} \right] \quad (E.4)$$

$$\frac{\partial D}{\partial k} = \frac{1}{S \cdot k^2} \cdot \ln\left(\frac{R2_0 \cdot (S - R2)}{R2 \cdot (S - R2_0)}\right) \quad (E.5)$$



# Literaturverzeichnis

- [Abr94] Abragam, A.  
*Principles of Nuclear Magnetism.*  
Oxford University Press, New York; 1994.
- [Ahl98] Ahlswede, J.  
*Untersuchungen der Eigenschaften von MR-Gel-Dosimetern für die Anwendung in der Strahlentherapie.*  
Diplomarbeit, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg; 1998.
- [And57] Andrews, H.L.; Murphy, R.E.; LeBrun, E.J.  
*Gel Dosimeter for Depth-Dose Measurements.*  
The Review of Scientific Instruments **28**: 329-332; 1957.
- [App99] Appleby, A.  
*The radiation chemical basis of gel dosimetry.*  
In: Proc. 1<sup>st</sup> International Workshop on Radiation Therapy Gel Dosimetry, DOSGEL'99, Lexington, KY: 9-18; 1999.
- [Aud95] Audet, C.  
*NMR dose response studies of the gels used for 3-D radiation dosimetry by magnetic resonance imaging.*  
Ph.D. Thesis, McGill University, Montreal, Quebec; 1995.
- [Aud96a] Audet, C.; Schreiner, L.J.; Maryanski, M.J.; Gore, J.C.  
*Linearity of the R2 dose response of the BANG polymer gels used for 3D MRI dosimetry.*  
Proc. 42<sup>nd</sup> Ann. Gen. Meet. Canadian Org. of Med. Phys.; 193-195; Med. Phys. **23**: 805; 1996.
- [Aud96b] Audet, C.; Schreiner, L.J.; Maryanski, M.J.; Gore, J.C.  
*Temperature dependent spin-relaxation studies of the BANG polymer gel dosimeter.*  
Proc. 42<sup>nd</sup> Ann. Gen. Meet. Canadian Org. of Med. Phys.; 196-199; Med. Phys. **23**: 805; 1996.
- [Aud97] Audet, C.; Duzenli, C.; Schreiner, L.J.; Mackay, A.; Harrison, R.; Mansour, F.; Peemoeller, H.  
*Three-dimensional MRI / polymer gel dosimetry: practical considerations.*  
Med. and Biol. Engineering and Computing **35**: 882; 1997.
- [Aud99] Audet, C.  
*The NMR relaxometry of radiotherapy gel dosimeters.*  
In: Proc. 1<sup>st</sup> International Workshop on Radiation Therapy Gel Dosimetry, DOSGEL'99, Lexington, KY: 31-45; 1999.

- [Bal94] Balcom, B.J.; Lees, T.J.; Sharp, A.R.  
*Diffusion of Fe(III) in agarose radiation dosimetry phantoms.*  
Proceedings of the Society of Magnetic Resonance Second Meeting, San Francisco, CA: 771; 1994.
- [Bal98] Baldock, C.; Burford, R.P.; Billingham, N.; Wagner, G.S.; Patval, S.; Badawi, R.D.; Keevil, S.F.  
*Experimental procedure for the manufacture and calibration of polyacrylamide gel (PAG) for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry.*  
Phys. Med. Biol. **43**: 695-702; 1998.
- [Bal99] Baldock, C.; Lepage, M.; Rintoul, L.; Murry, P.; Whittaker, A.K.  
*Polymerization in radiation dosimeter gels.*  
In: Proc. 1<sup>st</sup> International Workshop on Radiation Therapy Gel Dosimetry, DOSGEL'99, Lexington, KY: 99-105; 1999.
- [Bau00] Baustert, I.C.; Oldham, M.; Smith, T.A.D.; Hayes, C.; Webb, S.; Leach, M.O.  
*Optimized MR imaging for polyacrylamide gel dosimetry.*  
Phys. Med. Biol. **45**: 847-858; 2000.
- [Blo46] Bloch, F.  
*Nuclear Induction.*  
Phys. Rev. **70**: 474-485; 1946.
- [Bor94] Bortfeld, T.; Boyer, A.L.; Schlegel, W.; Kahler, A.L.; Waldron, T.J.  
*Realization and verification of three-dimensional conformal radiotherapy with modulated fields.*  
Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **30**(4): 899-908; 1994.
- [Bra82] Brahme, A.; Roos, J.E.; Lax, I.  
*Solution of an integral equation in rotation therapy.*  
Phys. Med. Biol. **27**: 1221-1229; 1982.
- [Car54] Carr, H.Y.; Purcell, E.M.  
*Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments.*  
Phys. Rev. **94**: 630-638; 1954.
- [DeD99] De Deene, Y.; De Wagter, C.  
*Gel dosimetry in conformal radiotherapy: Validation, optimization and MR artifacts.*  
In: Proc. 1<sup>st</sup> International Workshop on Radiation Therapy Gel Dosimetry, DOSGEL'99, Lexington, KY: 75-88; 1999.
- [DeD00] De Deene, Y.; Hanselaer, P.; De Wagter, C.; Achten, E.; De Neve, W.  
*An investigation of the chemical stability of a monomer/polymer gel dosimeter.*  
Phys. Med. Biol. **45**: 859-878; 2000.
- [Far71] Farrar, T.C.; Becker, E.D.  
*Pulse and Fourier Transform NMR. Introduction to Theory and Methods.*  
Academic Press Inc., Orlando; 1971.

- [Far00] Farajollahi, A.R.  
*The potential use of polymer gel dosimetry in boron neutron capture therapy.*  
Phys. Med. Biol. **45**: N9-N14; 2000.
- [Fri27] Fricke, H.; Morse, S.  
*The chemical action of Roentgen rays on dilute ferrosulphate solutions as a measure of dose.*  
Am. J. Roentgenol. Radium Therapy Nucl. Med. **18**: 430-432; 1927.
- [Gor84] Gore, J.C.; Kang, Y.S.; Schulz, R.J.  
*Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging.*  
Phys. Med. Biol. **29**: 1189-1197; 1984.
- [Hah50] Hahn, E.L.  
*Spin Echoes.*  
Phys. Rev. **80**: 580-594; 1950.
- [Har00] Haraldsson, P.; Bäck, S.Å.J.; Magnusson, P.; Olsson, L.E.  
*Dose response characteristics and basic dose distribution data for a polymerization-based dosimeter gel evaluated using MR.*  
Br. J. Radiol. **73**: 58-65; 2000.
- [Hen01] Hennig, J.; Scheffler, K.  
*Hyperechoes.*  
Magn. Reson. Med. **46**: 6-12; 2001.
- [Hen86] Hennig, J.; Nauerth, A.; Friedburg, H.  
*RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR.*  
Magn. Reson. Med. **3**: 823-833; 1986.
- [Hoe58] Hoecker, F.E.; Watkins, I.W.  
*Radiation Polymerization Dosimetry.*  
Int. J. Appl. Rad. Isot. **3**: 31-35; 1958.
- [Ibb97] Ibbott, G.S.; Maryanski, M.J.; Eastman, P.; Holcomb, S.D.; Zhang, Y.; Avison, R.T.; Sanders, M.; Gore, J.C.  
*Three-dimensional visualization and measurement of conformal dose distributions using magnetic resonance imaging of BANG polymer gel dosimeters.*  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **38**: 1097-1103; 1997.
- [Jäh97] Jähne, B.  
*Digitale Bildverarbeitung.*  
Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg; 1997.
- [Jäk98] Jäkel, O.; Krämer, M.  
*Treatment planning for heavy ion irradiation.*  
Phys. Med. **19** (suppl. 1): 53-62; 1998.

- [Krä00] Krämer, M.; Jäkel, O.; Haberer, T.; Kraft, G.; Schardt, D.; Weber, U.  
*Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization.*  
Phys. Med. Biol. **45**: 3299-3317; 2000.
- [Lau73] Lauterbur, P.C.  
*Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance.*  
Nature **242**: 190-191; 1973.
- [Leo87] Leo, W.R.  
*Techniques for nuclear and particle physics experiments.*  
Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg; 1987.
- [Lis92] Listerud, J.; Einstein, S.; Outwater, E.; Kressel, H.Y.  
*First principles of Fast Spin Echo.*  
Magn. Reson. Quarterly **8**: 199-244; 1992.
- [Liu68] Liu, K.J.; Ullmann, R.  
*Proton magnetic relaxation in poly(ethylene oxide) solutions.*  
J. Chem. Phys. **48**: 1158-1168; 1968.
- [Loc36] Locher, G.L.  
*Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons.*  
Am. J. Roentgenol. **36**: 1-13; 1936.
- [Lyn83] Lynch, L.J.  
*Water Relaxation in Heterogeneous and Biological Systems.*  
Mag. Res. **2**: 248; 1983.
- [Mag87] Magee, J.L.; Chatterjee, A.  
*Track reactions of radiation chemistry.*  
Kinetics of Nonhomogeneous Processes, ed. G.R. Freeman (Wiley): pp 171-214; 1987.
- [Man97] Mansour, F.; Peemoeller, H.; Audet, C.; Schreiner, L.J.  
*Study of NMR time evolution parameters for polymer gel dosimetry.*  
Phys. In Canada **53**: 110; 1997.
- [Mar93] Maryanski, M.J.; Gore, J.C.; Kennan, R.P.; Schulz, R.J.  
*NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: A new approach to 3D dosimetry by MRI.*  
Magn. Reson. Imaging **11**: 253-258; 1993.
- [Mar94] Maryanski, M.J.; Schulz, R.J.; Ibbott, G.S.; Gantenby, J.C.; Xie, J.; Horton, D.; Gore, J.C.  
*Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter.*  
Phys. Med. Biol. **39**: 1437-1455; 1994.
- [Mar96] Maryanski, M.J.; Ibbott, G.S.; Eastman, P.; Schulz, R.J.; Gore, J.C.  
*Radiation therapy dosimetry using magnetic resonance imaging of polymer gels.*  
Med. Phys. **23**: 699-705; 1996.

- [Mar99] Maryanski, M.J.  
*Radiation-sensitive polymer gels: Properties and manufacturing.*  
In: Proc. 1<sup>st</sup> International Workshop on Radiation Therapy Gel Dosimetry, DOSGEL'99,  
Lexington, KY: 63-72; 1999.
- [May00] May, S.M.  
*Optimierung der Eigenschaften des Polyacrylamid-Gels für die 3D-Geldosimetrie mit  
Hilfe der MR-Relaxometrie.*  
Diplomarbeit, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg; 2000.
- [Mei58] Meiboom, S.; Gill, D.  
*Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times.*  
Rev. Sci. Instrum. **29**: 688-691; 1958.
- [Old98a] Oldham, M.; Baustert, I.C.; Lord, C.; Smith, T.A.D.; McJury, M.; Warrington, A.P.;  
Leach, M.O.; Webb, S.  
*An investigation into the dosimetry of a nine-field tomotherapy irradiation using BANG-  
gel dosimetry.*  
Phys. Med. Biol. **43**: 1113-1132; 1998.
- [Old98b] Oldham, M.; McJury, M.; Baustert, I.C.; Webb, S.; Leach, M.O.  
*Improving calibration accuracy in gel dosimetry.*  
Phys. Med. Biol. **43**: 2709-2720; 1998.
- [Old01] Oldham, M.; Siewerdsen, J.H.; Shetty, A.; Jaffray, D.A.  
*High resolution gel-dosimetry by optical-CT and MR scanning.*  
Med. Phys. **28**: 1436-1445; 2001.
- [Ols92] Olsson, L.E.; Westrin, B.A.; Fransson, A.; Nordell, B.  
*Diffusion of ferric ions in agarose dosimeter gels.*  
Phys. Med. Biol. **37**: 2243-2252; 1992.
- [Osh91] Oshio, K.; Feinberg, D.A.  
*GRASE MR imaging: A novel fast MRI technique.*  
Magn. Reson. Med. **20**: 344-349; 1991.
- [Pap99] Pappas, E.; Maris, T.; Angelopoulos, A.; Paparigopoulou, M.; Sakelliou, L.; Sandilos, P.;  
Voyiatzi, S.; Vlachos, L.  
*A new polymer gel for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry.*  
Phys. Med. Biol. **44**: 2677-2684; 1999.
- [Pet88] Petzold, W.; Krieger, H.  
*Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz.*  
B.G. Teubner, Stuttgart; 1988.
- [Phi90] Phillips, G.O.; Wedlock, D.J.; Moicic, O.I.; Milosavljevic, B.H.; Thomas, J.K.  
*Radiation induced diffusion controlled reactions. A probe for enhanced solute diffusion in  
polysaccharide matrices.*  
Radiat. Phys. Chem. **15**: 189-193; 1980.

- [Pre97] Preiser, K.; Bortfeld, T.; Hartwig, K.; Schlegel, W.; Stein, J.  
*A new program for inverse radiotherapy planning.*  
In: Proc. of the 12<sup>th</sup> International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Madison, WI: 425-428; 1997.
- [Ram00] Ramm, U.; Weber, U.; Bock, M.; Krämer, M.; Bankamp, A.; Damrau, M.; Thilmann, C.; Böttcher, H.D.; Schad, L.R.; Kraft, G.  
*Three-dimensional BANG<sup>TM</sup> gel dosimetry in conformal carbon ion radiotherapy.*  
Phys. Med. Biol. **45**: N95-N102; 2000.
- [Rei90] Reich, H.  
*Dosimetrie ionisierender Strahlung.*  
B.G. Teubner, Stuttgart; 1990.
- [Res72] Resing, H.A.  
*NMR relaxation of adsorbed molecules with emphasis on adsorbed water.*  
Adv. Mol. Relax. Process **3**: 199-226; 1972.
- [Rou99] Rousselle, I.; Gibon, D.; Coche-Dequeant, B.; Castelain, B.; Marchandise, X.; Rousseau, J.  
*Tissue-equivalence of dosimeter-gels: case of brain phantoms irradiated with photons.*  
In: Proc. 1<sup>st</sup> International Workshop on Radiation Therapy Gel Dosimetry, DOSGEL'99, Lexington, KY: 124-126; 1999.
- [Sch68] Schoknecht, G.  
*Die Beschreibung von Strahlenfeldern durch Separierung von Primär- und Streustrahlung.*  
Strahlenther. **136**: 24-32; 1968.
- [Sch91a] Schreiner, L.J.; Miljkovic, L.; Peemoeller, H.  
*A determination of hydration water stoichiometry.*  
Polymer Comm. **32**: 105-107; 1991.
- [Sch91b] Schreiner, L.J.; MacTavish, J.C.; Pintar, M.M.; Rupprecht, A.  
*NMR spin grouping and correlation exchange analysis.*  
Biophys. J. **59**: 221-234; 1991.
- [Sch98] Schreiner, L.J.; Audet, C.; Mansour, F.; Peemoeller, H.  
*NMR relaxometry studies of a polymer gel dosimeter.*  
Med. Phys. **25**: A130; 1998.
- [Shi82] Shirley, W.M.; Bryant, R.G.  
*Proton-nuclear spin relaxation and molecular dynamics in the lysocyme-water system.*  
J. Am. Chem. Soc. **104**: 2910-2918; 1982.
- [Sli90] Slichter, C.P.  
*Principles of Magnetic Resonance.*  
Springer Verlag, Berlin; 1990.

- [Sob87] Sobol, W.T.; Pintar, M.M.  
*NMR spectroscopy of heterogeneous solid-liquid mixtures: spin grouping and exchange analysis of proton spin relaxation of tissue.*  
Mag. Res. Med. **4**: 537; 1987.
- [Sob01] Sobkowiak, T.  
*Aufbau und Erprobung der Polymergel-Dosimetrie für die  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ -Therapie mit Hilfe der Magnetresonanztomographie.*  
Diplomarbeit, Fachhochschule Münster; 2001.
- [Sta91] Stanley, J.A.; Peemoeller, H.  
*Characterization of polyproline-water system by NMR spin grouping and exchange analysis.*  
J. Phys. II France **1**: 1491-1503; 1991.
- [Swe97] Sweet, W.H.  
*Early history of development of boron neutron capture therapy of tumors.*  
Journal of Neuro-Oncology **33**: 19-26; 1997.
- [Woe62] Woessner, D.E.  
*Nuclear spin relaxation in Ellipsoids Undergoing Rotational Brownian Motion.*  
J. Chem. Phys. **36**: 1-4; 1962.
- [Zha90] Zhang, D.  
*Characterization of Proton Spin Relaxation in a Polyacrylamide Gel.*  
M. Sc. Thesis, University of Waterloo, Waterloo, Ontario; 1990.
- [Zim57] Zimmermann, J.R.; Brittin, W.E.  
*Nuclear magnetic resonance studies in multiple phase systems: lifetime of a water molecule in an absorbing phase on silica gel.*  
J. Phys. Chem. **61**: 1328-1333; 1957.





# *Danksagung*

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herr Prof. Dr. Josef Bille vom Kirchhoff-Institut der Universität Heidelberg hat die Vertretung der Arbeit gegenüber der Fakultät für Physik und Astronomie übernommen, wofür ich ihm herzlich danken möchte.

Ebenso sei Herrn Prof. Dr. Lothar Rudi Schad dafür gedankt, dass er mir in seiner Arbeitsgruppe die Möglichkeit zur Promotion gegeben und die Betreuung der Arbeit übernommen hat. Die Anregungen und Tipps der '4-Augen-Gespräche' haben den Fortgang und erfolgreichen Abschluss der Arbeit wesentlich vorangetrieben.

Herrn Prof. Dr. Eisenhut und Herrn Dr. Sinn möchte ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes im C-Labor danken, wo wir unseren Gel-Mischplatz permanent installieren durften. Hierbei sollen auch die Mitglieder der Chemie, namentlich Herr Dr. Stefan Martin und Herr Dr. Thomas Fietz genannt werden. Besonders hervorheben möchte ich Frau Ulrike Wagner-Utermann, die uns mit so manchem Tipp und Ratschlag nicht nur bei den ersten Gehversuchen des Gelelebens unter die Arme gegriffen hat.

Besonders aufschlussreich war mein Aufenthalt am Universitätskrankenhaus in Gent, wo Herr Yves De Deene mich in die Feinheiten des Polymerlebens einweihte.

Herrn Peter Häring und Herrn Bernhard Rhein möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen, da sie sich stets bereit erklärt haben, die Gele am Linearbeschleuniger zu bestrahlen. Ebenfalls für die Hilfe nicht zuletzt bei der abschließenden IMRT-Bestrahlung sei Herrn Priv. Doz. Dr. Uwe Ölfke und seiner Gruppe gedankt. Auch die Zyklotron-Mannschaft des DKFZ, allen voran Herr Dr. Gerd Wolber, möchte ich an dieser Stelle dankend erwähnen.

Für die allgemein sehr gute Arbeitsatmosphäre im MR-Flachbau möchte ich stellvertretend Herrn Dr. Stefan Delorme und Herrn Jürgen Heiß meinen Dank aussprechen.

Sämtlichen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Prof. Schad, die mich während der letzten drei Jahre ganz oder auch nur zum Teil begleitet haben, möchte ich für das ausgesprochen angenehme Arbeitsklima danken. Namentlich sind dies Frau Dr. Silke Aumann, Herr Dr. Klaus Baudendistel, Herr Dr. Jan Boese, Herr Andre Bongers, Herr Boris Greven, Herr Dr. Matthias Günther, Herr Dr. Andreas Hertlep, Frau Melanie Heilmann, Herr Alexander Kroll, Herr Roland Krug, Frau Silke May, Herr Dr. Heiko Meyer, Herr Frank Risse, Herr Peter Siegler, Herr Thomas Sobkowiak, Frau Sandra Tecelao und Herr Dr. Christian Wacker.

Nicht vergessen wurden hierbei meine Zimmerkollegen, denen ich noch einmal gesondert mein 'Wohlwollen' ausdrücken möchte: Herr Dr. Michael Bock, der inzwischen die Gruppe der 'Interventionellen' übernommen hat, konnte mir mit diversen Anregungen und Erklärungen in vielen Punkten meiner Arbeit helfen, wenn auch seine Kompetenz an der Kaffeemaschine stark in Frage zu stellen ist. Auch Frau Dr. Renate Jerečić hat durch so manche Nachfrage die eine oder andere Idee 'losgetreten' und dadurch ebenfalls einen gewissen Anteil am Gelingen dieser Arbeit. Zudem war sie

stets bemüht, eine ausreichende Versorgung mit gut gekühlten Gummibärchen sicherzustellen. Frau Sonja Nielles-Vallespin und - wenn auch nur für eine kurze Zeit - Frau Karaneh Razavi haben ein wenig südländisches Flair in unser tristes, kühles Büro gebracht und für eine gewisse Internationalität gesorgt. Herr Dr. (in-spe) Guido Rademaker fühlte sich selbstlos für die Ausstattung des MR-Bungalows mit 'Schoki' und mit so mancher exotischer Tee(ab)art verantwortlich.

Auch Herr Dr. Michael Amann wurde nicht vergessen, sondern soll wegen seines Einsatzes beim Korrekturlesen des Papers und dieser Arbeit noch einmal gesondert erwähnt werden.

Die Arbeitsgruppe Priv. Doz. Dr. Peter Bachert, die ebenfalls im MR-Flachbau untergebracht ist, hat sicherlich auch wesentlich zum sehr guten Betriebsklima beigetragen. Hier zu nennen wären Herr Stefan Kirsch, Herr Steffen Sammet, Herr Christian Schmitz, Herr Leif Schröder, Herr Markus Streckenbach, Herr Dr. Markus Wenke und Herr Dr. Thomas Wilhelm.

In der Arbeitsgruppe um Herrn Dr. Bock sind Frau Barbara Dillenberger, Herr Dr. Reiner Umathum, Herr Steffen Volz, Herr Sven (von-und-zu) Zühlsdorff und Herr Hendrik Zimmermann zu nennen, denen ich ebenfalls für die angenehme Zusammenarbeit danken möchte.

Nicht zuletzt meine Eltern und meine Freundin Frau Manuela Fandreyer haben mich über die vergangenen Jahre tatkräftig unterstützt und mir so ermöglicht, diese Arbeit erfolgreich zu Ende zu bringen. Hierfür möchte ich ihnen auch an dieser Stelle aller herzlichst danken.

Eine derartige Liste ist sicherlich nie vollständig. Daher möchte ich abschließend diejenigen danken, die hier nicht namentlich erwähnt sind, aber trotzdem ihren Teil zu dieser Arbeit beigetragen haben.





